

542,327

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004年8月5日 (05.08.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/064865 A1(51) 国際特許分類: A61K 45/00, 31/553, A61P
19/00, 21/00, 43/00 // C07D 413/06

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/000234

(22) 国際出願日: 2004年1月15日 (15.01.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-010125 2003年1月17日 (17.01.2003) JP
特願2003-093591 2003年3月31日 (31.03.2003) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品
工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,
LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町
四丁目1番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 兎澤 隆一
(TOZAWA, Ryulchi) [JP/JP]; 〒5600021 大阪府豊中
市本町5丁目6-7-301 Osaka (JP). 西本 誠之
(NISHIMOTO, Tomoyuki) [JP/JP]; 〒5650862 大阪府
吹田市津雲台5丁目18-D73-102 Osaka
(JP).(74) 代理人: 高橋 秀一, 外 (TAKAHASHI, Shulchi et al.);
〒5320024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番
85号 武田薬品工業株式会社大阪工場内 Osaka (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が
可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH,
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SKELETAL MUSCLE PROTECTING AGENT

(54) 発明の名称: 骨格筋保護剤

(57) Abstract: It is intended to provide a novel drug useful as a skeletal muscle protecting agent which contains a compound having an effect of inhibiting squalene synthase, its salt or a prodrug thereof.

(57) 要約: スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる、骨格筋保護剤として有用な新規医薬を提供する。

WO 2004/064865 A1

明細書

骨格筋保護剤

技術分野

5 本発明は、スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる骨格筋保護剤などに関する。

背景技術

10 骨格筋は、骨に付着して体の運動に関与する重要な筋肉であるが、種々の要因、例えば、虚血、労作、過度な運動、外傷（挫傷、骨格筋出血、感電）、熱傷、悪性高体温症、悪性症候群、代謝性ミオパチー、炎症性ミオパチー、筋ジストロフィー、感染、中毒、代謝異常、高体温などによって骨格筋の壊死や融解が引き起こされる。また、例えばHMG-CoA還元酵素阻害薬、シクロスポリン、フィブラート系薬剤などによる薬物中毒性の筋痛が起こり、重症になると横紋筋融解症が発症
15 する。このような場合、投与原因と考えられる薬剤を中止し、安静を保ち、十分な補液を行う。筋病変に対しては有効な治療法はなく、合併症や基礎疾患の治療が中心となる。

20 一方、スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物は、高脂血症や動脈硬化症等の予防治療剤、トリグリセライド低下剤、脂質低下剤、高密度リポタンパクーコレステロール上昇剤、抗真菌剤などとして有用であることが知られているが（特開平6-239843号公報、特開平8-157369号公報、特開平9-136880号公報、特開2002-080468号公報、特開2002-205956号公報）、骨格筋に対する作用としては、HMG-CoA還元酵素阻害薬に比べて細胞毒性が出難いという報告（オリバー・P・フリントら（Oliver P. Flint et al），
25 「トキシコロジー・アンド・アプライドファーマコロジー（Toxicology and Applied Pharmacology）」，1997年，第145巻，p.91-98）があるのみで、in vitro および in vivo のいずれにおいても骨格筋に対して保護作用を示したという報告はない。また、スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物がユビキノンを増加させることも知られているが（国際公開第03/002147号パンフレット）、

HMG-CoA還元酵素阻害薬の筋毒性はユビキノンは無関係であることが明らかにされている（ウィリアム・H・シェファーら（William H. Schaefer et al）, 「トキシコロジー・アンド・アプライドファーマコロジー（Toxicology and Applied Pharmacology）」, 2003年8月13日、doi:10.1016/j.taap.）。

5

発明の目的

種々の要因、特にHMG-CoA還元酵素阻害剤が有する細胞毒性から骨格筋を保護する薬剤はこれまで知られておらず、臨床上有用な新規な薬剤の開発が待たれているのが現状である。

10

発明の概要

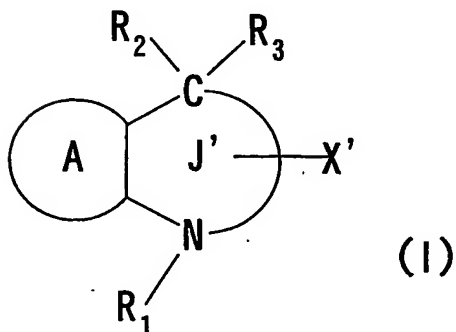
本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を行った結果、予想外にも、スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が骨格筋を保護するための医薬品として臨床的に有用であることを初めて見出し、本発明を完成するに至った。

15

すなわち本発明は、

- (1) スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる骨格筋保護剤；
- (2) 細胞障害から骨格筋を保護する骨格筋保護剤である前記（1）記載の剤；
- (3) 他の薬剤が有する細胞毒性から骨格筋を保護する骨格筋保護剤である前記（1）記載の剤；
- (4) 他の薬剤がHMG-CoA還元酵素阻害薬である前記（3）記載の剤；
- (5) 筋痛または横紋筋融解症の予防治療剤である前記（1）記載の剤；
- (6) スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、式

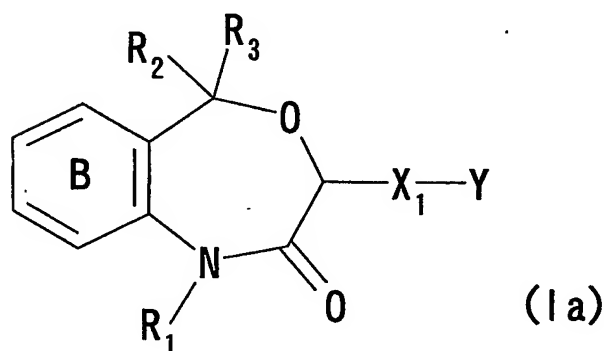
20



〔式中、 R_1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 R_2 および R_3 は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基あるいは置換されていてもよい複素環基を、 X' はエステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基あるいは脱プロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環残基から構成される基を、環Aは置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよい複素環を、環J'は環構成原子として3個以下のヘテロ原子を含有する7または8員の複素環を、環J'は R_1 、 R_2 、 R_3 及び X' 以外にさらに置換基を有していてもよい〕で表される化合物である前記

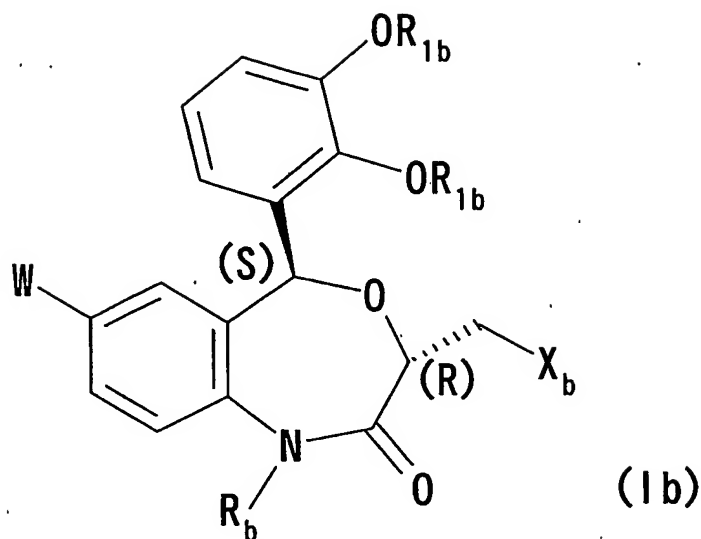
(1) 記載の剤；

(7) スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、式



〔式中、 R_1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 R_2 および R_3 は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基あるいは置換されていてもよい複素環基を、 X_1 は結合手または2価の原子鎖を、 Y はエステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基または脱プロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環残基を、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を示す〕で表される化合物である前記 (1) 記載の剤；

(8) スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、式



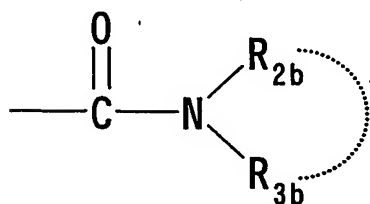
〔式中、 R_b は置換されていてもよい水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基を、 X_b は置換されていてもよいカルバモイル基又は脱プロトン化する水素原子を有する置換されていてもよい複素環基を、 R_{1b} は低級アルキル基を、 W はハロゲン原子を示す。〕で表される化合物である前記 (1) 記載の剤；

(9) R_b が水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、 t -ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイルオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシ及び2-アミノプロピオニルオキシから選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルである前記 (8) 記載の剤；

(10) R_{1b} がメチルである前記 (8) 記載の剤；

(1.1) W が塩素原子である前記 (8) 記載の剤；

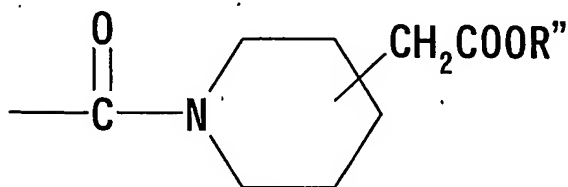
(1.2) X_b が式



〔式中、 R_{2b} 及び R_{3b} はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基又はアシル基であるか、あるいは R_{2b} 及び R_{3b} は隣接する窒素原子と一緒に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個環構成原子として含んでいてもよい置換されてい

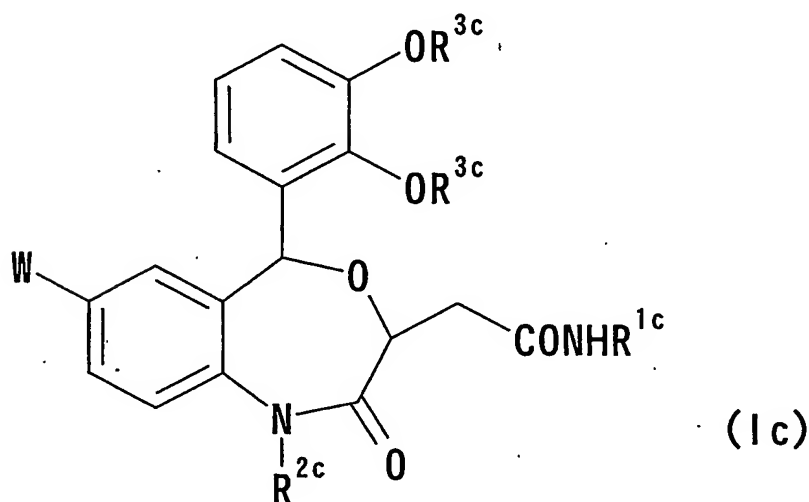
でもよい5または6員含窒素複素環を形成していてもよい]で表される基である前記(8)記載の剤;

(13) X_b が式



[式中、 R'' は水素原子又は $C_1 - 4$ アルキルを示す]で表される基である前記(8)記載の剤;

(14) スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、式



[式中、 R^{1c} は置換基を有していてもよい1-カルボキシエチル基、置換基を有していてもよいカルボキシ- $C_3 - 6$ 直鎖アルキル基、置換基を有していてもよい $C_3 - 6$ 直鎖アルキルスルホニル基、置換基を有していてもよい(カルボキシ- $C_5 - 7$ シクロアルキル)- $C_1 - 3$ アルキル基、または式 $-X^{1c} - X^{2c} - Ar - X^{3c} - X^{4c} - COOH$ (式中、 X^{1c} および X^{4c} はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい $C_1 - 4$ アルキレン基を示し、 X^{2c} および X^{3c} はそれぞれ結合手、 $-O-$ または $-S-$ を示し、 Ar は置換基を有していてもよい2価の芳香環基を示す。但し、 X^{1c} が結合手のとき、 X^{2c} は結合手を示し、 X^{4c} が結合手のとき、 X^{3c} は結合手を示す) で表される基を示し、 R^{2c} はアルカノイルオキシ基および/または水酸基で置換されていても

よい $C_3 - 6$ アルキル基を、 R^3 は低級アルキル基を、 W はハロゲン原子を示す（但し、 R^1 が置換基を有する1-カルボキシエチル基、置換基を有するカルボキシ- $C_3 - 6$ 直鎖アルキル基、4-カルボキシシクロヘキシルメチル基または4-カルボキシメチルフェニル基のとき、 R^2 はアルカノイルオキシ基および/または水酸基を有する $C_3 - 6$ アルキル基を示す）] で表される化合物である前記（1）記載の剤；

（15） R^2 が水酸基、アセトキシ、プロピオニルオキシ、 t -ブトキシカルボニルオキシおよびパルミトイルオキシから選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_3 - 6$ アルキル基である前記（14）記載の剤；

（16） R^3 がメチル基である前記（14）記載の剤；

（17） W が塩素原子である前記（14）記載の剤；

（18）3位が R -配位で5位が S -配位である前記（14）記載の剤；

（19）スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、 $N - [[(3R, 5S) - 1 - (3 - アセトキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) - 7 - クロロ - 5 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - イル] アセチル] ピペリジン - 4 - 酢酸$ または $N - [[(3R, 5S) - 7 - クロロ - 5 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - (3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - イル] アセチル] ピペリジン - 4 - 酢酸$ である前記（1）記載の剤；

（20）筋細胞内ゲラニルゲラニル化代謝物の減少抑制作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる骨格筋保護剤；

（21）哺乳動物に有効量のスクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを投与することを特徴とする骨格筋保護方法；

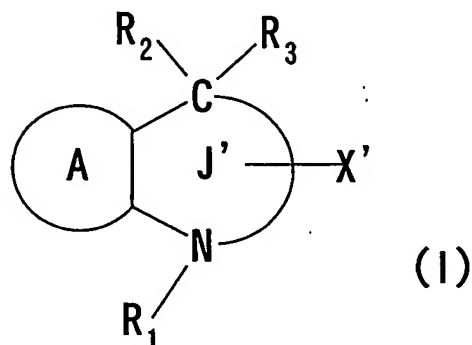
（22）哺乳動物に有効量の筋細胞内ゲラニルゲラニル化代謝物の減少抑制作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを投与することを特徴とする骨格筋保護方法；

（23）骨格筋保護剤の製造のためのスクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの使用；

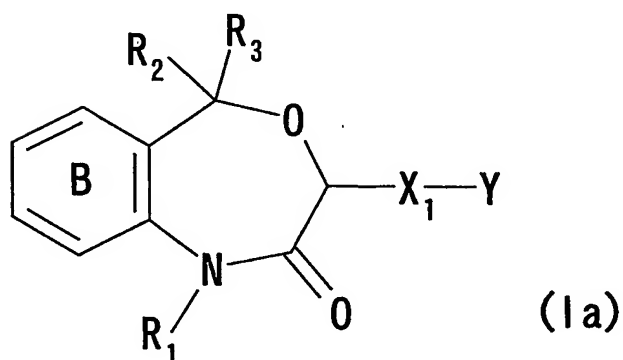
(24) 骨格筋保護剤の製造のための筋細胞内ゲラニルゲラニル化代謝物の減少抑制作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの使用；などに関する。

5 本発明で用いられる「スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物」としては、スクアレン合成酵素阻害作用を有するものであれば何れでもよく、例えば、スクアレスタチン類(例えば、米国特許第5506262号、米国特許第5430055号、米国特許第5409950号、米国特許第5369125号、特開平7-173166号、特開平9-124655号、特開平9-227566号 Annual Review of Microbiology, Vol.49, 607-639頁, 1995年、
10 Journal of Medicinal Chemistry, Vol.38, 3502-3513頁, 1995年、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.39, 207-216頁, 1996年、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.39, 1413-1422頁, 1996年など)、基質アナログのリン酸化合物及びカルボン酸化合物(例えば、米国特許第5374628号、米国特許第5441946号、米国特許第5428028号、特開平7-041554号、W09504025号、Journal of Medicinal
15 Chemistry, Vol.38, 2596-2605頁, 1995年、Arzneimittel-Forschung Drug Research, Vol.46, 759-762頁, 1996年、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.31, 1869-1871頁, 1988年、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.39, 657-660頁, 1996年、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.39, 661-664頁, 1996年など)、カルボン酸誘導体(例えば、W09740006号、W09633159号、W09521834号、W09748701
20 号、欧州特許第645377号、欧州特許第645378号、欧州特許第814080号、欧州特許第790235号、特開平7-173120号、特開平10-316634号、特開平10-298134号、特開平10-298177号、特開平10-316617号、特開平9-136880号、W02000-00458号、W02001-98282号、W098-29380号、Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, Vol.5, 1989-1994頁, 1995年、Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, Vol.6, 463-466
25 頁, 1996年、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.40, 2123-2125頁, 1997年など)、キヌクリジン誘導体などのアミン系化合物(例えば、米国特許第5385912号、米国特許第5494918号、米国特許第5395846号、米国特許第5451596号、特開平8-134067号、特開2000-169474号、特開平10-152453号、特開2000-502716号、W09403541号、W09405660号、W09535295号、W09626938号、W09531458号、W09500146

号、W09725043号、W09812170号など)、Zaragozic acid 類などと同様のものなどが挙げられるが、なかでも、式



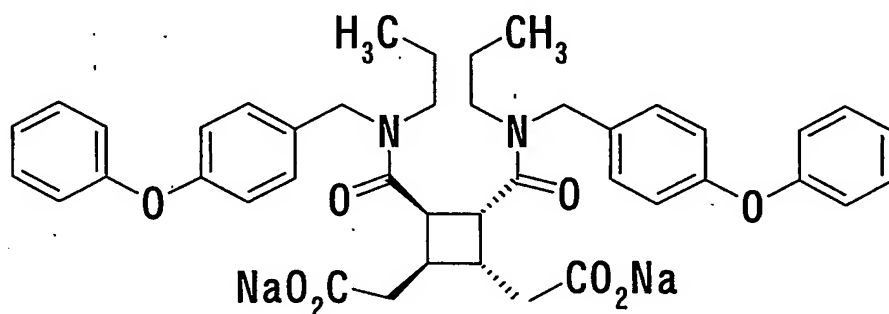
〔式中、 R_1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 R_2 および
 R_3 は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基あるいは
置換されていてもよい複素環基を、 X' はエステル化されていてもよいカルボキシ
ル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置
換されていてもよいアミノ基あるいは脱プロトン化する水素原子を有する置換
されていてもよい複素環残基から構成される置換基を、環Aは置換されていても
よいベンゼン環または置換されていてもよい複素環を、環J'は環構成原子として
3個以下のヘテロ原子を含有する7ないし8員の複素環を、環J'は R_1 、 R_2 、
 R_3 及び X' 以外にさらに置換基を有していてもよい〕で表される化合物；あるい
は、式



〔式中、 R_1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 R_2 および
 R_3 は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基あるいは
置換されていてもよい複素環基を、 X_1 は結合手または2価の原子鎖を、Yはエ

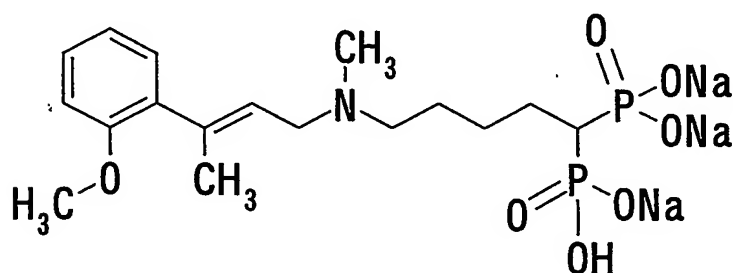
ステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基または脱プロトン化する水素原子を有する置換されていてもよい複素環残基を、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を示す] で表される化合物；などが好ましく用いられる。

他のスクアレン合成酵素阻害薬としては、A-104109(アボットラボラトリーズ)、

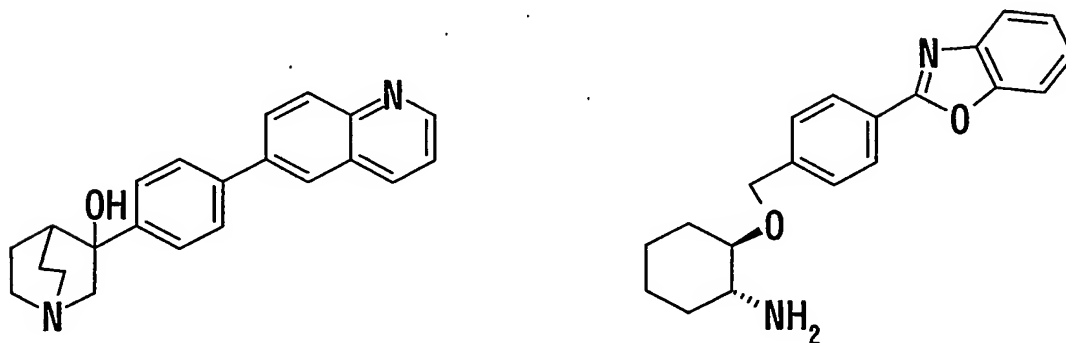


F-10863-A(Zaragozic acid D3, 三共)、

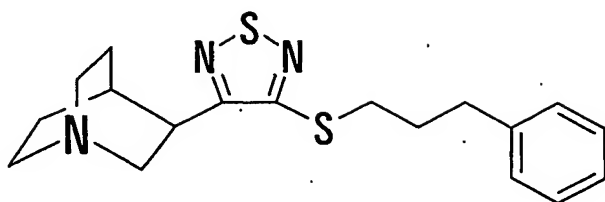
ER-28448、ER-27856(ER-28448 prodrug)とキヌクリジン誘導体 [quinuclidine derivatives] (エーザイ)、



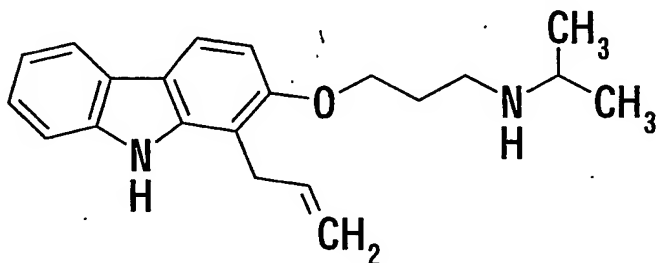
RPR-107393およびRPR-101821(アベンティス)、



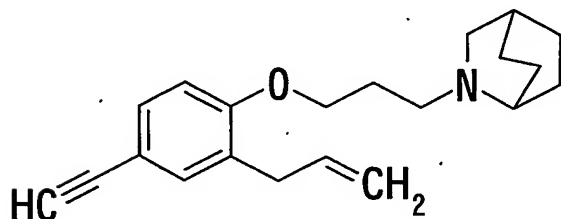
チアジアゾール誘導体 [thiadiazole derivatives] (ノボノルディスク)、



イソプロピルアミン誘導体 [isopropylamine derivatives] (山之内製薬)、

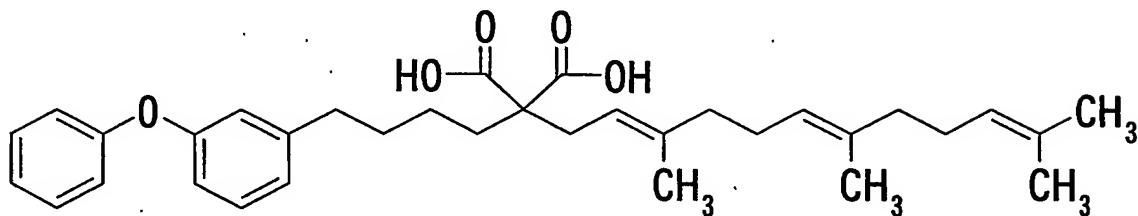


イソキノクリジン誘導体 [isoquinuclidine derivatives] (寿製薬)、

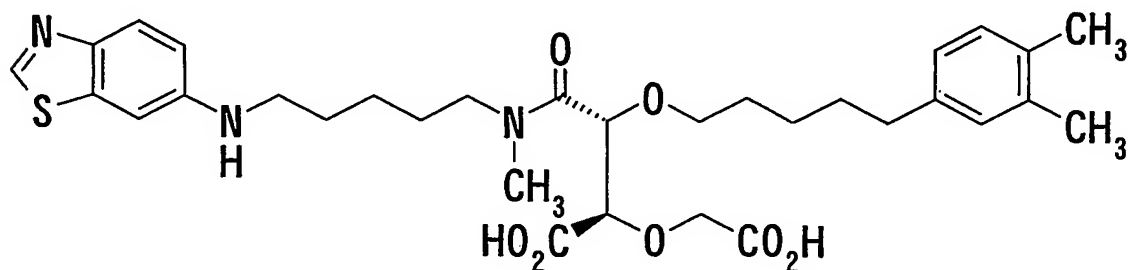


5

マロン酸誘導体 [malonic acid derivatives] (日本化薬)、



プロピオニル誘導体 [propionyl derivatives] (第一製薬)



10

などが挙げられ、これらのスクアレン合成酵素阻害薬も本発明の剤に用いることができる。

本発明で用いられる「スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物」は、塩、プロドラッグなどの形態で用いることもできる。

本発明で用いられるスクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物の「塩」としては、医薬品として許容される塩ないし生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。このような塩としては、例えば無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸など）あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸など）などが用いられる。さらに、本発明で用いられる「スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物」がカルボン酸などの酸性基を有している場合、該「スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物」は、例えば無機塩基（例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属、またはアンモニアなど）あるいは有機塩基（例えば、トリエチルアミンなどのトリ- $C_1 - 3$ アルキルアミンなど）と塩を形成していてもよい。

本発明で用いられるスクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物またはその塩〔以下、SSI化合物と称することがある〕の「プロドラッグ」は、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応によりSSI化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こしてSSI化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こしてSSI化合物に変化する化合物などをいう。SSI化合物のプロドラッグとしては、SSI化合物のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例えば、SSI化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）、SSI化合物の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例えば、SSI化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）、あるいは、

SSI化合物のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、SSI化合物のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によってSSI化合物から製造することができる。

またSSI化合物のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下でSSI化合物に変化するものであってもよい。

また、SSI化合物は水和物であってもよい。

SSI化合物の光学的に活性な形態が必要とされる場合、例えば、光学的に活性な出発物質を使用して、あるいは従来の方法を使用する該化合物のラセミ形態の分割によって得ることができる。また、SSI化合物は分子内に不斉炭素を有することもあるが、R配位またはS配位の2種類の立体異性体が存在する場合、それら各々またはそれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

式(I)および(Ia)において、 R_1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の炭化水素基としては、脂肪族鎖式（非環式）炭化水素基、脂環式炭化水素基およびアリール基などが挙げられるが、なかでも脂肪族鎖式炭化水素基が好ましい。

該炭化水素基の脂肪族鎖式炭化水素基としては、直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素基、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基などが挙げられる。なかでも分枝状アルキル基が好ましい。該アルキルとしては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル、2-エチル

ブチル、*n*-ヘプチルなどのC₁ - ₇ アルキルが挙げられ、なかでも、*n*-プロピル、イソプロピル、イソブチル、ネオペンチルなどのC₃ - ₅ アルキルが好ましく、特にイソブチル、ネオペンチルなどが好ましい。該アルケニル基としては、例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、
5 2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等のC₂ - ₆ アルケニルが挙げられ、なかでも、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、3-メチル-2-ブテニル等が特に好ましい。該アルキニル基としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等のC₂ - ₆ アルキニルが挙げられ、中でもエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル等が特に好ましい。

該炭化水素基の脂環式炭化水素基としては、飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えば、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等が挙げられる。該シクロアルキル基としては炭素数3~9個のシクロアルキル基が好ましく、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等が挙げられ、中でも、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC₃ - ₆ シクロアルキル基が好ましい。該シクロアルケニル基としては、例えば、
20 2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル等のC₅ - ₆ シクロアルケニル基が挙げられる。該シクロアルカジエニル基としては、例えば、2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエ

ン-1-イルのC₅-₆ シクロアルカジエニル基などが挙げられる。

該炭化水素基のアリール基としては、炭素数6~16の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等が挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC₆-₁₀のアリール基が特に好ましい。

R₁で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としては、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、オキソ等が挙げられ、該炭化水素基はこれらの任意の置換基で置換可能な位置に1~5個（好ましくは1~3個）置換されていてもよい。該置換されていてもよいアリール基のアリール基としては、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等のC₆-₁₆のアリール基が挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC₆-₁₀のアリール基が好ましい。該置換されていてもよいアリールの置換基としては、炭素数1~3個のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、炭素数1~3個のアルキル基（例、メチル、エチル、プロピル等）等が挙げられ、該アリール基はこれらの任意の置換基で1~2個置換されていてもよい。該置換されていてもよいシクロアルキル基のシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等のC₃-₇シクロアルキル基等が挙げられる。該置換されていてもよいシクロアルキル基の置換基とその置換数としては、前記置換されていてもよいアリール基における置換基と同様な種類と個数が挙げられる。該置換されていてもよいシクロアルケニル基のシクロアルケニル基としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等のC₃-₆シクロアルケニル基等が挙げられる。該置換されていてもよいシクロアルケニル基の置換基とその置換数としては、前記置換されていてもよいアリール基における置換基と同様な種類と個数

が挙げられる。該置換されていてもよい複素環基の複素環基としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素、硫黄、窒素のうち少なくとも1個好ましくは1～4個のヘテロ原子をもつ芳香族複素環基及び飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）が挙げられるが、好ましくは芳香族複素環基である。該芳香族複素環基としては、5～6員の芳香族単環式複素環基（例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等）及び5～6員環が2～3個縮合した芳香族縮合複素環基（例：ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニル等）が挙げられるが、なかでもフリル、チエニル、インドリル、イソインドリル、ピラジニル、ピリジル、ピリミジニルなどの5～6員芳香族単環式複素環基が好ましい。該非芳香族複素環基としては、例えば、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニ

ル等4～8員非芳香族複素環基が挙げられる。該置換されていてもよい複素環基は1～4個好ましくは1～2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、炭素数1～3個のアルキル基（例：メチル、エチル、プロピル等）等が挙げられる。該置換されていてもよいアミノ基（アミノ基、モノー又はジ置換アミノ基が含まれる）、置換されていてもよい水酸基、及び置換されていてもよいチオール基における置換基としては、例えば低級（ $C_1 - 3$ ）アルキル（例、メチル、エチル、プロピル等）等が挙げられる。また、 R_1 で表わされる置換されていてもよい炭化水素基における炭化水素基が脂環式炭化水素基又はアリール基である場合、置換基としては、さらに炭素数1～3個のアルキル基（例、メチル、エチル、プロピルなど）でもよい。

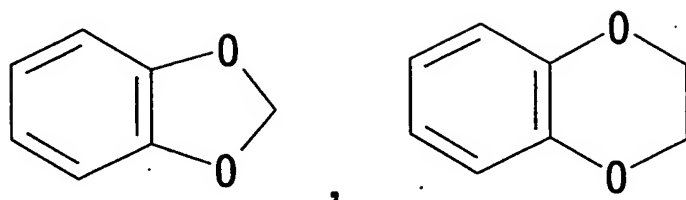
さらに、上述のように、 R_1 はオキシ基と置換基として有していてもよく、 R_1 としては、このようなオキシ置換されて炭化水素基であるカルボン酸アシル基も含まれる。このような例としては例えば置換基を有していてもよい炭素数1～6のアシル基（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピパロイル、ヘキサノイル、ジメチルアセチル、トリメチルアセチルなど）が挙げられる。また該アシル基は、置換可能な位置に1～5個の置換基を有していてもよく、該置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素）が挙げられる。

式 (I) および (Ia) において、 R_2 および R_3 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、 R_1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」として述べた基が挙げられる。但し、アルキル基とアリール基とそれらの置換基としては下記のものであってもよい。すなわち「置換されていてもよいアルキル基」のアルキル基としては炭素数1～6個の低級アルキル基（例：メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル等）が挙げられ、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル等の $C_1 - 4$ アルキル基が挙げられ、例えばこの様な置換されていてもよいアルキル基は1～4個の置換基を有していてもよく、このよう

な置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、炭素数1～4個の低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等）等が挙げられる。

「置換されていてもよいアリール基」としては、単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等があげられ、なかでもフェニルが特に好ましい。「置換されていてもよいアリール基」の置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよい水酸基、ニトロ、シアノなどが挙げられ、これらの置換基の同一又は異なる1～3個（好ましくは1～2個）で置換されていてもよい。該低級アルキルとしては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等の炭素数1～4のアルキル基が挙げられるが、特にメチル、エチルが好ましい。該低級アルコキシとしては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の炭素数1～4のアルコキシ基が挙げられるが、特にメトキシ、エトキシが好ましい。該置換されていてもよい低級アルキル基又は置換されていてもよい低級アルコキシ基の置換基としては、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）等が挙げられ、任意の位置に1～5個置換されていてもよい。該置換されていてもよい水酸基における置換基としては、例えば低級（ C_{1-4} ）アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等）、 C_3-6 シクロアルキル基（シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、 C_6-10 アリール基（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等）、 C_7-12 アララルキル基（例、ベンジル、フェネチルなど）などが挙げられる。また、これらの置換基は、隣接する置換基同志で環を形成していてもよく、 R_2 または R_3 で示される「置換されていてもよいアリール基」のアリール基がフェニル基である場合例えば、

18



で示されるものが用いられていてもよく、さらにこの様な基は低級 (C_{1-3}) アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等) などによって1~4個置換されていてもよい。

5

R_2 および R_3 で示される「置換されていてもよい複素環基」の複素環基としては、 R_1 で表される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としてあげた「置換されていてもよい複素環基」に関連して詳述されている複素環基が挙げられるが、なかでもフリル、チエニル、インドリル、イソインドリル、ピラジニル、ピリジル、ピリミジル、イミダゾリルなどの5~6員芳香族単環式複素環が特に好ましい。該複素環基の置換基としては、炭素数1~3個のアルキル (例、メチル、エチル、プロピルなど) などが挙げられ、これらの置換基を1~4個有していてもよい。

10

上記した中でも、 R_2 および R_3 としては、置換されていてもよいフェニル基が好ましく、さらに好ましくは、置換されたフェニル基、特に、塩素、臭素等のハロゲン、低級 (C_{1-3}) アルコキシなどで1~3個、好ましくは1~2個置換されたフェニル基が好ましい。また R_2 、 R_3 のいずれか一方は水素が好ましい。

15

式 (I) において、 X' で示される「エステル化されていてもよいカルボキシル基から構成される基」としては、エステル化されていてもよいカルボキシル基およびエステル化されていてもよいカルボキシル基を有している基が挙げられる。該エステル化されていてもよいカルボキシル基としては、下記 Y で定義されるエステル化されていてもよいカルボキシル基で挙げられるものと同様なものが挙げられる。

20

25

X' で示される「置換されていてもよいカルバモイル基から構成される基」とし

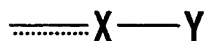
ては、置換されていてもよいカルバモイル基および置換されていてもよいカルバモイル基を有している基が挙げられる。該置換されていてもよいカルバモイル基としては、下記Yで定義される置換されていてもよいカルバモイル基で挙げられるものと同様なものが挙げられる。

- 5 X'で示される「置換されていてもよい水酸基から構成される基」としては、置換されていてもよい水酸基および置換されていてもよい水酸基を有している基が挙げられる。該置換されていてもよい水酸基としては、下記Yで定義される置換されていてもよい水酸基で挙げられるものと同様なものが挙げられる。

- 10 X'で示される「置換されていてもよいアミノ基から構成される基」としては、置換されていてもよいアミノ基および置換されていてもよいアミノ基を有している基が挙げられる。該置換されていてもよいアミノ基としては、下記Yで定義される置換されていてもよいアミノ基で挙げられるものと同様なものが挙げられる。

- 15 X'で示される「脱プロトン化しうる水素原子を有する、置換されていてもよい複素環残基から構成される基」としては、脱プロトン化しうる水素原子を有する（すなわち活性プロトンを有する）、置換されていてもよい複素環残基および脱プロトン化しうる水素原子を有する、置換されていてもよい複素環残基を有している基が挙げられる。該置換されていてもよい複素環残基としては、下記Yで定義される脱プロトン化しうる水素原子を有する、置換されていてもよい複素環残基で挙げられるものと同様なものが挙げられる。

- 20 X'としては、例えば、式 (a)

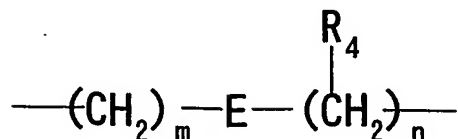


- 〔式中、Xは結合手または2価もしくは3価の原子鎖を、Yはエステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基または脱プロトン化しうる水素原子を有する、置換されていてもよい複素環残基を、破線部分は単結合または二重結合を示す〕で表される基が挙げられる。
- 25

式 (a) 中、Xで示される「2価の原子鎖」としては、好ましくは、直鎖部分を構成する原子数が1～7個、さらに好ましくは1～4個である2価の鎖であれば

いずれでもよく、側鎖を有していてもよい。

例えば、



で表わされるものが挙げられ、式中、 m 、 n は独立して0、1、2又は3を表わし、 E は結合手または酸素原子、イオウ原子、スルホキシド、スルホン、 $\text{---N(R}_5\text{)---}$ 、 ---NHCO--- 、 $\text{---CON(R}_6\text{)---}$ あるいは ---NHCONH--- を表わす。ここで R_4 及び R_6 は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいフェニル基を示す。また、 R_5 は水素原子、低級アルキル基、アラルキル基又はアシル基を示す。

R_4 及び R_6 で示される「置換されていてもよい低級アルキル基」のアルキル基としては、炭素数1～6個の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基（例：メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル等）が挙げられる。該置換されていてもよい低級アルキル基は1～4個好ましくは1～2個の置換基をもっているとしてもよく、これらの置換基としては、芳香族複素環基（例、フリル、チエニル、インドリル、イソインドリル、ピラジニル、ピリジル、ピリミジル、イミダゾリルなどN、O、Sのヘテロ原子を1～4個含む5～6員芳香族複素環）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）などが挙げられる。該置換されていてもよいアミノ基（アミノ基又はモノー又はジ置換アミノ基）、置換されていてもよい水酸基、及び置換されていてもよいチオール基における置換基としては、低級(C_{1-3})アルキル（例、メチル、エチル、プロピルなど）などが挙げられる。該エステル化されていてもよいカルボキシ基としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、フェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニルなど C_{2-5} アルコキシカルボニル及び C_{7-11} アリーロキシカルボニルが挙げられるが、好ましくはメトキシカルボニル、エトキシ

カルボニル、プロポキシカルボニルである。

R_4 及び R_6 で示される「置換されていてもよいアラルキル基」のアラルキル基としてはベンジル、ナフチルメチル、フェニルプロピル、フェニルブチル等 $C_7 - C_{16}$ アラルキル基が挙げられる。該置換されていてもよいアラルキル基は 1 ～ 4 個好ましくは 1 ～ 2 個の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、炭素数 1 ～ 3 個のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ基）、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、スルフヒドリル基等が挙げられる。

R_4 及び R_6 で示される「置換されていてもよいフェニル基」の置換基としては、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、 $C_1 - 3$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）、 $C_1 - 3$ アルキル（例、メチル、エチル、プロピル）などが挙げられる。

ただし、 R_4 はメチレン鎖ごとに異なってもよい。

また、 R_5 で示される「低級アルキル基」及び「アラルキル基」としては、炭素数 1 ～ 4 個の低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル等）、炭素数 7 ～ 15 個のアラルキル基（例、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、ナフチルメチル等）がそれぞれ挙げられる。

R_5 で示される「アシル基」としては、低級 ($C_1 - 6$) アルカノイル基（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイルなど）、低級 ($C_3 - 7$) アルケノイル基（例、アクリロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイルなど）、 $C_4 - 7$ シクロアルカンカルボニル基（例、シクロプロパンカルボニル基、シクロブタンカルボニル基、シクロペンタンカルボニル基、シクロヘキサンカルボニル基など）、低級 ($C_1 - 4$) アルカンスルホニル基（例、メシル、エタンスルホニル、プロパンスルホニルなど）、 $C_7 - 14$ アロイル基（例、ベンゾイル、p-トルオイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど）、 $C_6 - 10$ アリール

低級 ($C_2 - C_4$) アルカノイル基 (例、フェニルアセチル、フェニルプロピオニル、ヒドロアトロポイル、フェニルブチリルなど)、 $C_6 - C_{10}$ アリール低級 ($C_3 - C_5$) アルケノイル基 (例、シンナモイル、アトロポイルなど)、 $C_6 - C_{10}$ アレーンスルホニル基 (例、ベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニル基など) などが挙げられる。

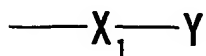
さらに、Xとしては、二重結合を含んでいる炭素鎖または $-L-CH(OH)-$ (Lは結合手または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖を示す) でもよい。該「二重結合を含んでいる炭素鎖」としては、好ましくは、直鎖部分を構成する炭素数が1~7個、さらに好ましくは1~4個であるものが挙げられ、側鎖を有していてもよい。該炭素鎖における二重結合は、直鎖部分あるいは分枝鎖部分のいずれか一方または両方に含まれるものであるが、好ましくは直鎖部分に含まれるものが挙げられる。また、該炭素鎖に含まれる二重結合の数は可能な限り特に限定されないが、1~2個が好ましい。

該二重結合を含んでいる炭素鎖としては、例えば、メチン、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、メチルプロペニレン、エチルプロペニレン、プロピルプロペニレン、メチルブテニレン、エチルブテニレン、プロピルブテニレン、メチルブタジエニレン、エチルブタジエニレン、プロピルブタジエニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、ペンタジエニレン、ヘキサジエニレン、ヘプタジエニレンなどが挙げられるが、好ましくは、メチン、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレンが挙げられる。ここで、該炭素鎖が3価である場合、該炭素鎖は、環J'の環上の置換可能な炭素原子と二重結合で結ばれている。

Lで示される「直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖」としては、例えば、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1~6個のアルキレン鎖が挙げられ、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、プロピレン、エチルメチレン、エチルエチレン、プロピルエチレン、ブチルエチレン、メチルテトラメチレン、メチルトリメチレンなどの2価基が挙げられるが、好ましくは、メチレン、エチレン、トリメチレン、ブ

ロピレンなどの炭素数1～3個のものが挙げられる。

上記した中でも、X'としては、式(b)



- 5 [式中、 X_1 は結合手または2価の原子鎖を、Yはエステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基または脱プロトン化する水素原子を有する置換されていてもよい複素環残基を示す] で表される基が好ましい。

- 10 式(b)中、 X_1 で示される2価の原子鎖としては、前記Xで定義された2価の原子鎖と同様なものが挙げられる。

- 式(a)および(b)中、Xまたは X_1 で示される「2価の原子鎖」としては、好ましくは、直鎖部分を構成する炭素数が1～7個（より好ましくは1～4個）である直鎖状あるいは分枝鎖状のアルキレン鎖が挙げられる。該アルキレン鎖としては、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、プロピレン、エチルメチレン、エチルエチレン、プロピルエチレン、ブチルエチレン、メチルテトラメチレン、メチルトリメチレンなどの2価基が挙げられるが、好ましくは、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレンなどの炭素数1～4個のものが挙げられる。
- 15

- 式(a)および(b)において、Yで示される「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、炭素数2～7の低級アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニルなど）、 C_{7-14} アリールオキシカルボニル（例、フェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル）、 C_{8-12} アラルキルオキシカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニルなど）などが挙げられる。なかでもカルボキシル基、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルが好ましい。
- 20
- 25

Yで示される「置換されていてもよいカルバモイル基」の置換基としては、置換されていてもよい低級 ($C_1 - 6$) アルキル (例、メチル, エチル, *n*-プロピル, イソプロピル, ブチル, イソブチル, *sec*-ブチル, *tert*-ブチル, ペンチル, イソペンチル, ネオペンチル, ヘキシル, イソヘキシル等)、置換されていてもよい $C_3 - 6$ シクロアルキル (例、シクロプロピル, シクロブチル, シクロペンチル, シクロヘキシルなど)、置換されていてもよい $C_6 - 14$ アリール基 (例、フェニル, 1-ナフチル, 2-ナフチルなど)、置換されていてもよい $C_7 - 11$ アラルキル基 (例、ベンジル, フェネチルなど) などが挙げられ、これらの置換基は同一又は異なって1個又は2個置換されていてもよい。該置換されていてもよい低級 ($C_1 - 6$) アルキルおよび置換されていてもよい $C_3 - 6$ シクロアルキルにおける置換基としては、低級 ($C_1 - 5$) アルキル (例、メチル, エチル, プロピル, イソプロピル, ブチル, *tert*-ブチル, ペンチル, イソペンチル, ネオペンチル) でエステル化されていてもよいカルボキシ基、ヘテロ原子を1~4個含む5~6員芳香族複素環基 (例、フリル, チエニル, インドリル, イソインドリル, ピラジニル, ピリジニル, ピリミジニル, イミダゾリルなど)、アミノ基, 水酸基, フェニル基などが挙げられ、これらの置換基は、同一または異なって1~3個置換していてもよい。該置換されていてもよいアリール基および置換されていてもよいアラルキル基の置換基としては、ハロゲン原子 (例、フッ素, 塩素, 臭素, ヨウ素), 低級 ($C_1 - 4$) アルキル基 (例、メチル, エチル, プロピル, イソプロピル, ブチル, *tert*-ブチルなど) でエステル化されていてもよいカルボキシ基などが挙げられる。また、該置換されていてもよいカルバモイル基において、2個の窒素原子上の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成していてもよく、このような環状アミノ基の例としては、1-アゼチジニル, 1-ピロリジニル, ピペリジノ, モルホリノ, 1-ピペラジニルなどが挙げられる。また、該環状アミノ基は、さらに置換基を有していてもよい。

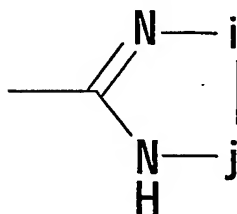
Yで示される「置換されていてもよい水酸基」の置換基としては、例えば低級 ($C_1 - 4$) アルキル (例、メチル, エチル, プロピル, イソプロピル, ブチル,

tert-ブチルなど)、 $C_3 - 6$ シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、置換されていてもよい $C_6 - 10$ アリール基 (例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなど)、置換されていてもよい $C_7 - 11$ アラルキル基 (例、ベンジル、フェネチルなど) などが挙げられる。該置換されていてもよいアリール基および置換されていてもよいアラルキル基の置換基としては、ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、低級 ($C_1 - 4$) アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど) でエステル化されていてもよいカルボキシル基などが挙げられる。

Yで示される「置換されていてもよいアミノ基」としてはモノ置換及びジ置換アミノ基を含み、これらの置換基としては、例えば低級 ($C_1 - 4$) アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、 $C_3 - 6$ シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、置換されていてもよい $C_6 - 10$ アリール基 (例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなど)、置換されていてもよい $C_7 - 11$ アラルキル基 (例、ベンジル、フェネチルなど) などが挙げられる。該置換されていてもよいアリール基および置換されていてもよいアラルキル基の置換基としては、ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、低級 ($C_1 - 4$) アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど) でエステル化されていてもよいカルボキシル基などが挙げられこれらの置換基を1~4個好ましくは1~2個有していてもよい。また、2個の窒素原子上の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成していてもよく、このような環状アミノ基の例としては、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジニルなどが挙げられる。また、該環状アミノ基は、さらに置換基を有していてもよい。

Yで示される「脱プロトン化しうる水素原子を有する、置換されていてもよい複素環残基」の複素環残基としては、N、S、Oのうちの少なくとも1個を含む5~7員 (好ましくは5員) の単環状の複素環残基 (好ましくは、含窒素複素環

残基)が挙げられ、これらが脱離してプロトンを形成しうる水素原子を有しているのがよい。例えば、テトラゾール-5-イルまたは式



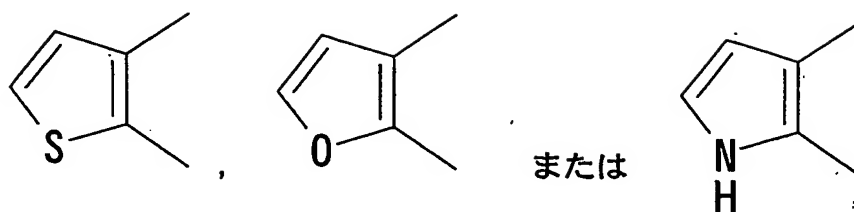
〔式中、i は-O-または-S-を、j は>C=O, >C=Sまたは>S(O)₂を示す〕で表される基（なかでも、2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル, 2, 5-ジヒドロ-5-チオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル, 2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イルが好ましい）などが挙げられる。

上記複素環残基は、置換されていてもよい低級アルキル基（好ましくはC₁-₄アルキル）またはアシル基などで保護されていてもよい。該置換されていてもよい低級アルキル基としては、C₁-₃アルキル、ニトロ、C₁-₃アルコキシで置換されていてもよいフェニル又はC₁-₃アルコキシで置換されていてもよいC₁-₄アルキル（メチル、トリフェニルメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジルなど）などが挙げられる。該アシル基としては、低級（C₂-₅）アルカノイル、ベンゾイルなどが挙げられる。

上記した中でも、X'としては、エステル化されていてもよいカルボキシル基で置換されているアルキル基、脱プロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環残基で置換されているアルキル基または置換されていてもよいカルバモイル基で置換されているアルキル基が好ましい。

式(I)において、環Aで示される複素環としては、R₁で表わされる炭化水素基の置換基に関連して詳述されている複素環基が挙げられるが、なかでも

27



で表されるものが好ましい。

環Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」および「置換されていてもよい複素環」の置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、炭素数1～4個の置換されていてもよい低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル等）、炭素数1～4個の置換されていてもよい低級アルコキシ基（例：メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等）、水酸基、ニトロ基、シアノなどが挙げられる。環Aはこれらの置換基を1～3個、好ましくは1～2個有していてもよい。また、これらの置換基は、隣接する置換基同志で環を形成してもよい。該置換されていてもよい低級アルキル基又は置換されていてもよい低級アルコキシ基の置換基としては、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）等が挙げられ、任意の位置に1～3個置換されていてもよい。環Aとしてはメトキシもしくは塩素原子で置換されたものが好ましく、特に塩素原子で置換されたものが好ましい。

式(1a)において、環Bで示される「置換されていてもよいベンゼン環」の置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、炭素数1～4個の置換されていてもよい低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル等）、炭素数1～4個の置換されていてもよい低級アルコキシ基（例：メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等）、水酸基、ニトロ基、シアノなどが挙げられる。環Bはこれらの置換基を1～3個、好ましくは1～2個有していてもよい。また、これらの置換基は、隣接する置換基同志で環を形成してもよい。該置換されていてもよい低級アルキル基又は置換されていてもよい低級アルコキシ基の置換基としては、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）等が挙げられ、任意の位置に1～3個置換されていてもよい。環Bとしてはメトキシもしくは塩素原子で置換されたものが好ましく、特に塩素原子で置換されたものが好ましい。

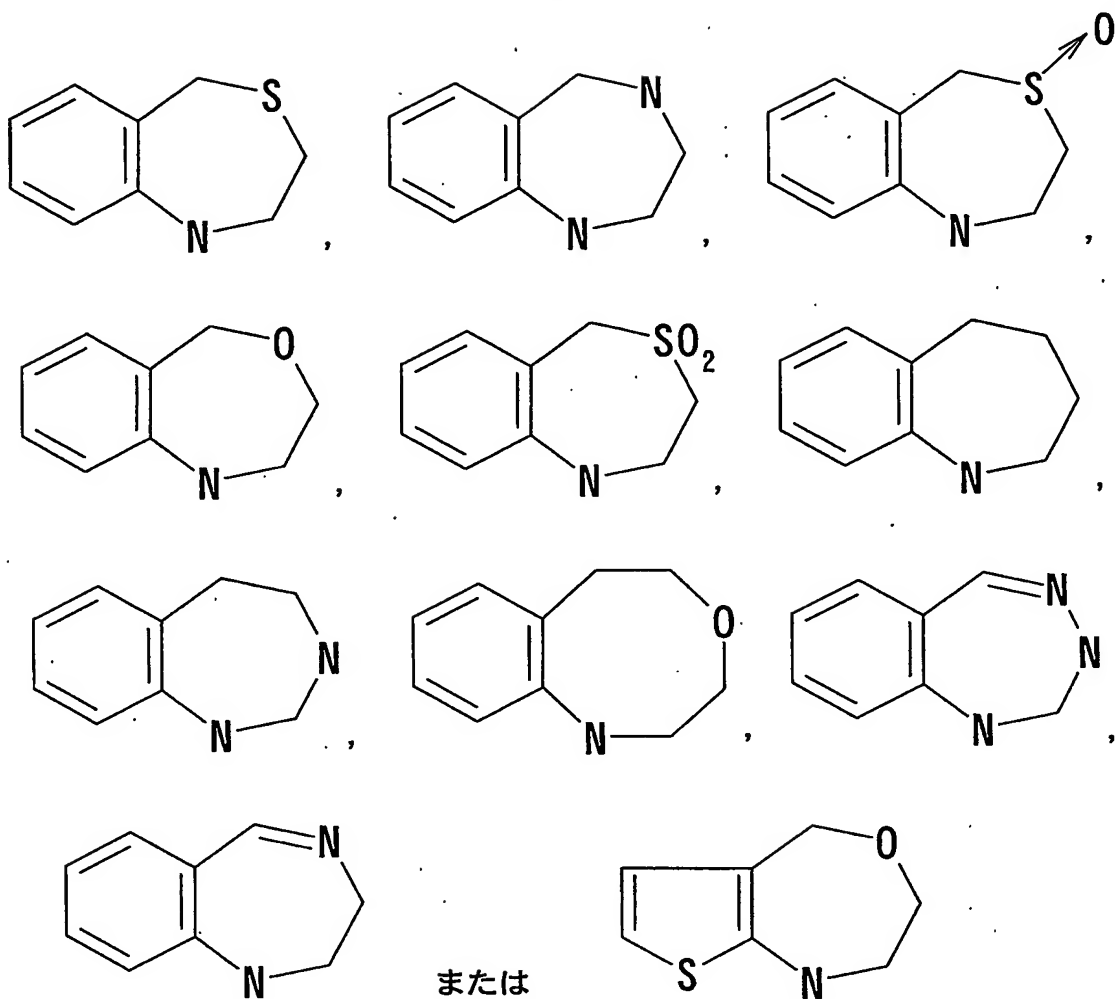
式 (I) において、環 J' で示される「環構成原子として 3 個以下のヘテロ原子を含有する 7 または 8 員の複素環」における複素環としては、例えば、O, S (O) q (q は 0, 1 または 2 を示す) および N のうちの少なくとも 1 個を含む 7 または 8 員の飽和もしくは不飽和の複素環が挙げられる。ただし、該複素環の環を構成する原子 (環構成原子) におけるヘテロ原子は 3 個以下である。

また、環 J' は、 R_1 , R_2 , R_3 , X' で示される基以外に、さらに置換基を置換可能な位置に、1 ~ 2 個有していてもよい。該置換基としては、該置換基が環 J' 上の窒素原子に結合する場合、アルキル基 (例、メチル, エチル, n-プロピル, イソプロピル, n-ブチル, イソブチル, tert-ブチル, n-ペンチル, イソペンチル, ネオペンチル等の C_{1-6} アルキルなど), アシル基 (例、ホルミル, アセチル, プロピオニル, ブチロイル等の C_{1-4} アシル基) などが挙げられる。該アルキル基またはアシル基は、さらにハロゲン原子 (例、フッ素, 塩素, 臭素, ヨウ素) で 1 ~ 5 個置換されていてもよい。また、該置換基が環 J' 上の炭素原子に結合する場合、該置換基としては、オキソ, チオキソ, 置換されていてもよい水酸基, 置換されていてもよいアミノ基などが挙げられる。該置換されていてもよい水酸基および置換されていてもよいアミノ基としては、前記 Y で定義された「置換されていてもよい水酸基」および「置換されていてもよいアミノ基」と同様なものが挙げられる。

環 J' としては、 R_1 , R_2 , R_3 , X' で示される基以外に、置換可能な位置に、オキソまたはチオキソが置換しているものが好ましい。

環 A と環 J' とからなる縮合環としては、例えば

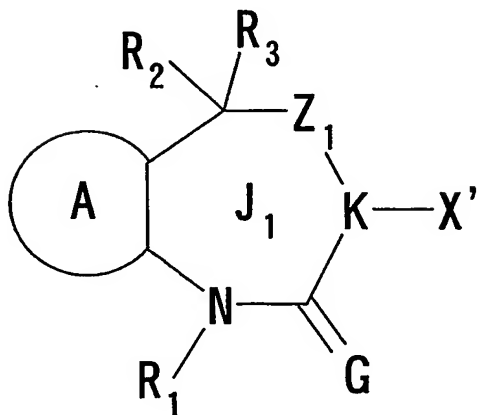
29



または

などが挙げられる。

式 (I) としては、式 (I')

〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X' 、環Aは前記と同意義を示す。環 J_1 は7員の複

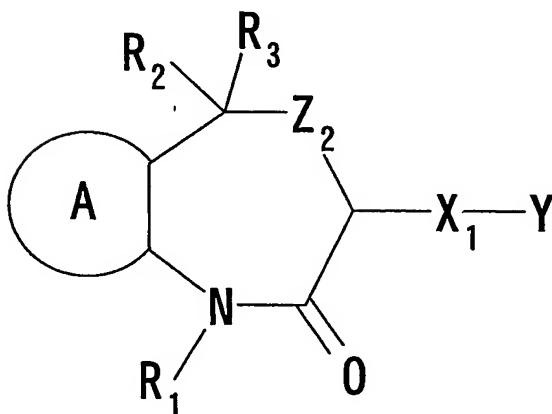
素環を、 Z_1 は $-N(R_7)-$ (R_7 は水素原子、アルキル基またはアシル基を示す)、 $-S(O)_q-$ (q は 0, 1 または 2 を示す)、 $-CH_2-$ または $-O-$ を、 K は C または N を、 G は O または S を示す。) で表わされるものが好ましい。

5 上記式 (I') 中、 R_7 で示されるアルキル基としては、炭素数 1～6 個の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基 (例、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、tert-ブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど) が挙げられ、ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) などで 1～5 個置換されていてもよい。

10 R_7 で示されるアシル基としては、 $C_1 - 4$ アシル基 (例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチロイルなど) が挙げられ、ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) などで 1～5 個置換されていてもよい。

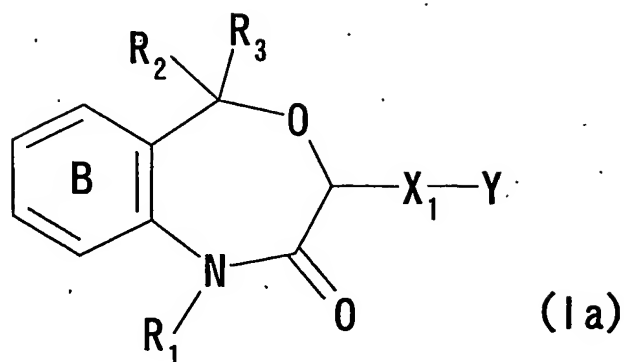
式 (I') 中、 Z_1 としては、 $S(O)_q$ (q は 0, 1 または 2 を示す)、O が好ましい。また K としては C が、 G としては O が好ましい。

15 式 (I') としては、さらに好ましくは、式 (I'')



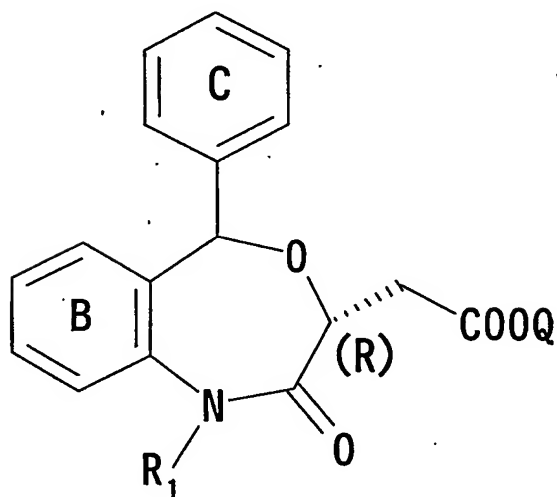
〔式中、 R_1 , R_2 , R_3 , X_1 , Y, 環Aは前記と同意義を示す。 Z_2 は $S(O)_q$ (q は 0, 1 または 2 を示す) または O を示す〕で表わされるものが好ましい。

20 式 (I) で表わされる化合物としては、前記式 (Ia)



で表される化合物が好ましい。

式 (Ia) としては、式 (Ia')



- 5 [式中、 R_1 、環Bは前記と同意義を示す。Qは水素または金属イオンを、環Cは置換されていてもよいフェニル基を示す] で表されるものであってもよい。式中、7員環の面に対して、3位と5位の置換基が逆方向を向いているトランスを示し、(R)はR-配置を示す。

10 上記式 (Ia') において、Qで示される金属イオンとしては、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオン、アルミニウムイオンなどが挙げられるが、なかでもナトリウムイオン、カリウムイオンが好ましい。

15 環Cで示される「置換されていてもよいフェニル基」の置換基としては、前記 R_2 および R_3 で定義された「置換されていてもよい炭化水素基」の例として述べた「置換されていてもよいアリール基」の置換基としてあげたものと同様なものが挙げられる。

式 (I) で表わされる化合物の塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機塩、例えば酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等の金属塩、例えばトリエチルアミン塩、グアニジン塩、アンモニウム塩、ヒドラジン塩、キニーネ塩、シンコニン塩等の塩基の塩等の薬理学的に許容されうる塩が挙げられる。とりわけナトリウム塩が好ましい。

式 (I) で表わされる化合物を以下に具体的に例示すると、

(3 R, 5 S) - 7 - シアノ - 5 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - ネオペンチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - 酢酸、

(3 R, 5 S) - 7 - シアノ - 5 - (2, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - ネオペンチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - 酢酸、

(3 R, 5 S) - 7 - シアノ - 5 - (2, 3 - メチレンジオキシフェニル) - 1 - ネオペンチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - 酢酸、

(3 R, 5 S) - 7 - シアノ - 5 - (2, 3 - エチレンジオキシフェニル) - 1 - ネオペンチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - 酢酸、

(3 R, 5 S) - 7 - シアノ - 5 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - イソブチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - 酢酸、

(3 R, 5 S) - 7 - シアノ - 5 - (2, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - イソブチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - 酢酸、

(3 R, 5 S) - 7 - シアノ - 5 - (2, 3 - メチレンジオキシフェニル) - 1

ーイソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2, 3-エチレンジオキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 4-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-エチレンジオキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 4-ジメトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-エチレンジオキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S) - 7-シアノ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル) - 1-ネオ
ペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼ
ピン-3-酢酸、

5 (3R, 5S) - 7-シアノ-5-(2, 4-ジメトキシフェニル) - 1-ネオ
ペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼ
ピン-3-酢酸、

(3R, 5S) - 7-シアノ-5-(2, 3-メチレンジオキシフェニル) - 1
-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾ
チアゼピン-3-酢酸、

10 (3R, 5S) - 7-シアノ-5-(2, 3-エチレンジオキシフェニル) - 1
-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾ
チアゼピン-3-酢酸、

15 (3R, 5S) - 7-シアノ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル) - 1-イソ
ブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピ
ン-3-酢酸、

(3R, 5S) - 7-シアノ-5-(2, 4-ジメトキシフェニル) - 1-イソ
ブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピ
ン-3-酢酸、

20 (3R, 5S) - 7-シアノ-5-(2, 3-メチレンジオキシフェニル) - 1
-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチ
アゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S) - 7-シアノ-5-(2, 3-エチレンジオキシフェニル) - 1
-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチ
アゼピン-3-酢酸、

25 (3R, 5S) - 7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル) - 1-ネオ
ペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼ
ピン-3-酢酸、

(3R, 5S) - 7-クロロ-5-(2, 4-ジメトキシフェニル) - 1-ネオ
ペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼ

ピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-メチレンジオキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

5 (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-エチレンジオキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

10 (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,4-ジメトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

15 (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-メチレンジオキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-エチレンジオキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

20 (3R, 5S)-7-シアノ-5-(2-クロロフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

25 (3R, 5S)-7-シアノ-5-(2-クロロフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-1-イソブチル-

2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2-クロロフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2-クロロフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(4-エトキシ-2-メトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3R)-7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-イソブチル-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-イソブチル-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-酢酸、

N-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-イル]-アセチル] グリシン、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-3-ジメチルアミノカルボニルメチル-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン、

7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-2,

3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-[1]-ベンズアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-1-ネオペンチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-チオキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

5 (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-チエノ[2, 3-e]オキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-メトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-チエノ[2, 3-e]オキサゼピン-3-酢酸、

10 (3R, 5S)-7-クロロ-1-イソブチル-5-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-チエノ[2, 3-e]オキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(3-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

15 (3R, 5S)-7-クロロ-5-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

20 (3R, 5S)-7-クロロ-5-(3-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

25 (3R, 5S)-7-クロロ-5-(3-エトキシ-2-メトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(4-エトキシ-2-メトキシフェニル)-

1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(3-エトキシ-2-メトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(4-エトキシ-2-メトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

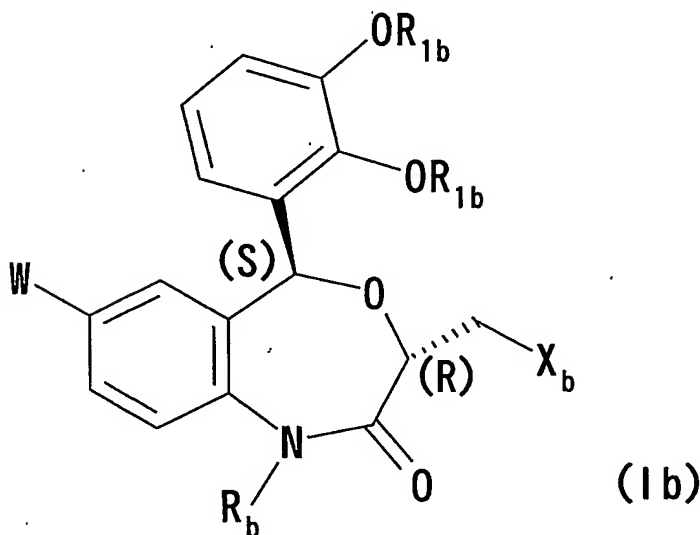
(3R, 5S) - 7-クロロ-5-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) - 1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、及びこれら塩などが挙げられる。

5

上記一般式 (I) で表される化合物及びその塩〔以下、塩も含めて単に化合物 (I) と称することがある。〕は、例えば、EPA 567026号、WO 95/21834 (特願平6-15531号)、EPA 645377 (特願平6-229159号)、EPA 645378 (特願平6-229160号) などで開示され、こ

10

式 (I) で表わされる化合物としては、前記式 (Ib)



で表される化合物が好ましい。

15

式 (Ib) で表わされる化合物としては、

R_b が水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、*t*-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイルオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシ及び2-アミノプロピオニルオキシから選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルである化合物；

20

R_b が水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、*t*-ブトキシカルボニル

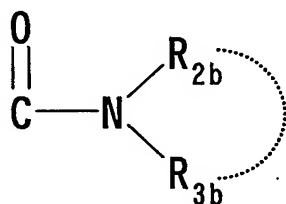
オキシ、パルミトイルオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシ及び2-アミノプロピオニルオキシから選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい分枝状のC₃ - 6 アルキルである化合物；

R_b が2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル、3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル、3-アセトキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル又は3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロピルである化合物；

R_{1 b} がメチルである化合物；

Wが塩素原子である化合物；

X_b が式



〔式中、R_{2 b} 及びR_{3 b} はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基又はアシル基であるか、あるいはR_{2 b} 及びR_{3 b} は隣接する窒素原子と一緒にあって窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個環構成原子として含んでいてもよい置換されていてもよい5または6員含窒素複素環を形成する〕で表される基である化合物；X_b で表される基において、

R_{2 b} が水素原子又はC₁ - 7 アルキル基を示し、

R_{3 b} が

(i) (a) C₁ - 7 アルキル、(b) C₃ - 7 シクロアルキル、(c) C₂ - 6 アルケニル、(d) C₆ - 10 アリール及び(e) C₆ - 10 アリール-C₁ - 4 アルキルから選ばれる炭化水素基〔ここで(a) C₁ - 7 アルキル、(b) C₃ - 7 シクロアルキル及び(c) C₂ - 6 アルケニルはそれぞれ

(i) C₁ - 6 アルキル又はC₆ - 10 アリール-C₁ - 4 アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、

(ii) C₁ - 6 アルキル又はC₂ - 7 アルカノイルオキシ-C₁ - 6 アルキル

でモノ又はジ-置換されていてもよいリン酸基、

(iii) スルホン酸基、

(iv) $C_1 - 6$ アルキル又は $C_6 - 10$ アリール- $C_1 - 4$ アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、

5 (v) $C_1 - 3$ アルキルでアルキル化されていてもよい水酸基、

(vi) $C_1 - 3$ アルキルでアルキル化されていてもよいスルフヒドリル基、

(vii) カルバモイル基、

(viii) 水酸基、塩素原子、フッ素原子、アミノスルホニル及び $C_1 - 3$ アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいアミノ基より選ばれる1ないし5個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、

10 (ix) $C_1 - 3$ アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいアミノ基、

(x) ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、4-メチルピペラジン、4-ベンジルピペラジン、4-フェニルピペラジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン又はフタルイミドから導かれる $C_1 - 3$ アルキル、ベンジル又はフェニルで置換されていてもよい環状アミノ基及び

15 (xi) ピリジン、イミダゾール、インドール又はテトラゾールから導かれる芳香族5~6員複素環基

より選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよく、

20 (d) $C_6 - 10$ アリール及び (e) $C_6 - 10$ アリール- $C_1 - 4$ アルキルはそれぞれ

(i) $C_1 - 4$ アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、

(ii) $C_1 - 6$ アルキル又は $C_2 - 7$ アルカノイルオキシ- $C_1 - 6$ アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいリン酸基、

(iii) スルホン酸基、

25 (iv) $C_1 - 4$ アルキルスルホニル、 $C_6 - 10$ アリールスルホニル又は $C_6 - 10$ アリール- $C_1 - 4$ アルキルスルホニル基、

(v) $C_1 - 6$ アルキル又は $C_6 - 10$ アリール- $C_1 - 4$ アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、

(vi) $C_1 - 4$ アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、 C_1

-₆ アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいリン酸基、スルホン酸基、
 C₁₋₄ アルキルスルホニル、C₆₋₁₀ アリールスルホニル又はC₆₋₁₀ アリ-
 ール-C₁₋₄ アルキルスルホニル基、C₁₋₆ アルキル又はC₆₋₁₀ アリー-
 ル-C₁₋₄ アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基で置換されてい-
 てもよいC₁₋₃ アルキル基及び

(vii) ハロゲン

より選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい]、

(2) テトラゾリル、4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリ-
 ル、4,5-ジヒドロ-5-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、2,3-ジ-
 ヒドロ-3-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-チオ-
 キソ-1,2,4-オキサジアゾリル、3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾ-
 リジニル、4,5-ジヒドロ-5-オキソ-イソオキサゾリル、4,5-ジヒドロ-
 -5-チオキソ-イソオキサゾリル、2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1,3,4-
 オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-テトラゾリル又は
 2,3-ジヒドロ-3-チオキソ-1,2,4-テトラゾリル基、又は

(3) (i) 1又は2個のハロゲンで置換されていてもよいC₂₋₇ アルカノイル
 基、及び(ii) C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ アルコキシ及びハロゲンから選ばれ-
 る1ないし4個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₀ アリールスルホニル
 基、C₁₋₄ アルキルスルホニル基又はC₆₋₁₀ アリール-C₁₋₄ アルキル
 スルホニル基

から選ばれるアシル基を示すか、

又はR_{2b} 及びR_{3b} は隣接の窒素原子と一緒になってピペリジン、ピペラジ-
 ン、ピロリジン、2-オキソピペラジン、2,6-ジオキソピペラジン、モルホリ-
 ン又はチオモルホリンより導かれる5員又は6員環〔ここで、5員又は6員環は

(A) C₁₋₃ アルキル又はC₂₋₇ アルカノイルで置換されていてもよい水酸基、
 (B) C₁₋₆ アルキル又はC₆₋₁₀ アリール-C₁₋₄ アルキルでエステル化
 されていてもよいカルボキシル基、

(C) C₁₋₆ アルキル又はC₂₋₇ アルカノイルオキシ-C₁₋₆ アルキルでモノ
 ノ又はジ-置換されていてもよいリン酸基、

(D) スルホン酸基、

(E) $C_1 - 6$ アルキル又は $C_6 - 10$ アリール- $C_1 - 4$ アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、

(F) $C_1 - 6$ アルキル又は $C_6 - 10$ アリール- $C_1 - 4$ アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、 $C_1 - 6$ アルキル又は $C_2 - 7$ アルカノイルオキシ- $C_1 - 6$ アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいリン酸基、スルホン酸基、 $C_1 - 6$ アルキル又は $C_6 - 10$ アリール- $C_1 - 4$ アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、 $C_1 - 3$ アルキル又は $C_2 - 7$ アルカノイルで置換されていてもよい水酸基、 $C_1 - 3$ アルキルでアルキル化されていてもよいスルフヒドリル基、カルバモイル基、及び水酸基、ハロゲン、アミノスルホニル及び $C_1 - 3$ アルキルで置換されていてもよいアミノ基より選ばれた 1 ないし 5 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、 $C_1 - 3$ アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいアミノ基又はテトラゾリルで置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル及び $C_2 - 5$ アルケニル、

(G) $C_1 - 3$ アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいアミノ基、

(H) ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、4-メチルピペラジン、4-ベンジルピペラジン、又は 4-フェニルピペラジンから導かれる環状アミノ基、

(I) シアノ基、

(J) カルバモイル基、

(K) オキソ基、

(L) テトラゾリル又は 2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル基、

(M) $C_6 - 10$ アリールスルホニル、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル又は $C_6 - 10$ アリール- $C_1 - 4$ アルキルスルホニルで置換されていてもよいカルバモイル基、

(N) $C_1 - 3$ アルキルでアルキル化されていてもよいスルフヒドリル基、及び

(O) 水酸基、ハロゲン、アミノスルホニル及び $C_1 - 3$ アルキルで置換されてい

てもよいアミノ基から選ばれる1ないし5個の置換基で置換されていてもよいフェニル基

より選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい]を形成する化合物;
 X_b で表される基において、

5 R_{2b} 及び R_{3b} は隣接するカルバモイル基の窒素原子と一緒になってピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、2-オキソピペラジン又は2,6-ジオキソピペラジンより導かれる5員又は6員環を形成し、その5員又は6員環はそれぞれ

(i) C_{1-6} アルキル又は C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシ基、

10 (ii) C_{1-6} アルキル又は C_{2-7} アルカノイル- C_{1-6} アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいリン酸基、

(iii) スルホン酸基、

(iv) C_{1-6} アルキル又は C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、

15 (v) C_{1-3} でアルキル化されていてもよい水酸基、

(vi) C_{1-3} アルキルでアルキル化されていてもよいスルフヒドリル基、

(vii) カルバモイル基、

(viii) 水酸基、ハロゲン、アミノスルホニル及び C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいアミノ基より選ばれた1ないし5個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、

20 (ix) C_{1-3} アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいアミノ基、
及び

(x) テトラゾリル基

から選ばれる1~2個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい環である化合物;

25 X_b で表される基において、

R_{2b} が水素原子又は C_{1-7} アルキル、 R_{3b} が C_{1-4} アルキルスルホニルである化合物;

X_b で表される複素環基がテトラゾリル、4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,

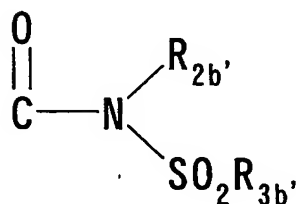
4-オキサジアゾリル、4,5-ジヒドロ-5-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジニル、4,5-ジヒドロ-5-オキソ-イソオキサゾリル、4,5-ジヒドロ-5-チオキソ-イソオキサゾリル、2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-テトラゾリル又は2,3-ジヒドロ-3-チオキソ-1,2,4-テトラゾリルである化合物；

R_{1b} がメチル、

Wが塩素原子、

R_b が水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイルオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシ及び2-アミノプロピオニルオキシより選ばれる1個ないし3個の置換基で置換された分枝状の C_{3-6} アルキル、

X_b が式



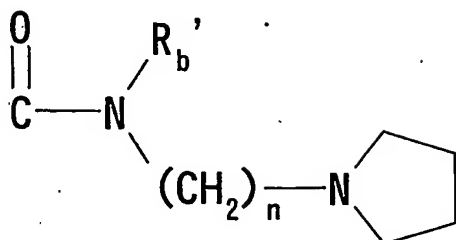
〔式中、 $R_{2b'}$ は水素原子又は C_{1-7} アルキルを示し、 $R_{3b'}$ は C_{1-4} アルキルを示す。〕で表される基である化合物；

R_{1b} がメチル、

Wが塩素原子、

R_b が水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイルオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシ及び2-アミノプロピオニルオキシより選ばれる1個ないし3個の置換基で置換された分枝状の C_{3-6} アルキル、

X_b が式



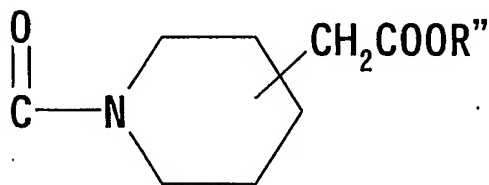
〔式中、 R_b' は水素原子又は $C_1 - 7$ アルキルを示し、 n は 1 ないし 5 の整数を示す。〕で表される基である化合物；

R_{1b} がメチル、

5 W が塩素原子、

R_b が水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、*tert*-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイルオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシ及び 2-アミノプロピオニルオキシより選ばれる 1 個ないし 3 個の置換基で置換された分枝状の $C_3 - 6$ アルキル、

10 X_b が式



〔式中、 R'' は水素原子又は $C_1 - 4$ アルキルを示す〕で表される基である化合物；

R_{1b} がメチル、

W が塩素原子、

15 R_b が水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、*tert*-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイルオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシ及び 2-アミノプロピオニルオキシより選ばれる 1 個ないし 3 個の置換基で置換された分枝状の $C_3 - 6$ アルキル、

X_b がテトラゾリルである化合物；

20 R_b が 1 個又は 2 個の水酸基で置換されていてもよい低級アルキル、

X_b が

(i) (a) $C_1 - 7$ アルキル、(b) $C_3 - 7$ シクロアルキル、(c) $C_2 - 6$ ア

ルケニル、(d) $C_6 - 10$ アリール及び (e) $C_7 - 14$ アリールアルキルから選ばれる炭化水素基〔ここで (a) $C_1 - 7$ アルキル、(b) $C_3 - 7$ シクロアルキル、(c) $C_2 - 6$ アルケニルはそれぞれ

(i) $C_1 - 6$ アルキル又は $C_7 - 10$ アリールアルキルでエステル化されていてもよいカルボキシ基、

(ii) リン酸基、

(iii) スルホン酸基、

(iv) $C_1 - 6$ アルキル又は $C_7 - 10$ アリールアルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、

(v) $C_1 - 3$ アルキルでアルキル化されていてもよい水酸基、

(vi) $C_1 - 3$ アルキルでアルキル化されていてもよいスルフヒドリル基、

(vii) カルバモイル基、

(viii) 水酸基、塩素原子、フッ素原子、アミノスルホニル及び $C_1 - 3$ アルキルでモノ又はジ置換されていてもよいアミノ基より選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基、

(ix) $C_1 - 3$ アルキルでモノ又はジ置換されていてもよいアミノ基、及び

(x) ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、4-メチルピペラジン、4-ベンジルピペラジン又は4-フェニルピペラジンから導かれる $C_1 - 3$ アルキル、ベンジル又はフェニルで置換されていてもよい環状アミノ基及び

(xi) ピリジン、イミダゾール、インドール又はテトラゾールから導かれる芳香族5～6員複素環基

より選ばれる1ないし4個の置換を有していてもよく、

(d) $C_6 - 10$ アリール及び (e) $C_7 - 14$ アリールアルキルはそれぞれ

(i) $C_1 - 4$ アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシ基、

(ii) リン酸基、

(iii) スルホン酸基、

(iv) $C_1 - 6$ アルキル又は $C_7 - 10$ アリールアルキルで置換されていても

よいスルホンアミド基、

(v) $C_1 - 4$ アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、リン酸基、スルホン酸基、 $C_1 - 6$ アルキル又は $C_7 - 10$ アリールアルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基で置換されていてもよい $C_1 - 3$ アルキル基

又は

(vi) ハロゲン原子

より選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい) で置換されていてもよいカルバモイル基、

(2) テトラゾリル, 4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリル, 4, 5-ジヒドロ-5-チオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリル, 2, 3-ジヒドロ-3-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリル, 2, 3-ジヒドロ-3-チオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリル, 3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジニル, 4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-イソオキサゾリル, 4, 5-ジヒドロ-5-チオキソ-イソオキサゾリル, 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリル, 2, 3-ジヒドロ-3-オキソ-1, 2, 4-テトラゾリル又は2, 3-ジヒドロ-3-チオキソ-1, 2, 4-テトラゾリル基、

(3) (i) 1又は2個のハロゲンで置換されていてもよい $C_2 - 7$ アルカノイル基、及び(ii) $C_1 - 3$ アルキル、 $C_1 - 3$ アルコキシ及びハロゲンから選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよい $C_6 - 10$ アリールスルホニル基、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル基又は $C_7 - 14$ アリールアルキルスルホニル基から選ばれるアシル基で置換されていてもよいカルバモイル、

又は

(4) ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、2-オキソピペラジン、2, 6-ジオキソピペラジン、モルホリン及びチオモルホリンより導かれる環状アミノカルボニル基

[ここで環状アミノカルボニル基は

(A) 水酸基、

(B) $C_1 - 4$ アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、

(C) リン酸基、

(D) スルホン酸基、

(E) $C_1 - 6$ アルキル又は $C_7 - 10$ アリールアルキルで置換されていてもよい
スルホンアミド基、

(F) 上記 (A)、(B)、(C)、(D) 又は (E) で置換されていてもよい $C_1 -$
5 3 アルキル又は $C_2 - 5$ アルケニル、

(G) $C_1 - 3$ アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいアミノ基、

(H) ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、4-メチルピペラ
ジン、4-ベンジルピペラジン又は4-フェニルピペラジンから導かれる環状ア
ミノ基、

10 (I) シアノ基、

(J) カルバモイル基、

(K) オキソ、

(L) $C_1 - 3$ アルコキシ、

(M) テトラゾリル又は2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾ
15 リルから導かれる複素環基及び

(N) $C_6 - 10$ アリールスルホニル、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル又は $C_7 - 1$
4 アリールアルキルスルホニルで置換されていてもよいカルバモイル基より選ば
れる1ないし4個の置換基を有していてもよい] である化合物；

R_b が2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル基である化合物；などが好ま
20 しい。

前記式中、 R_b で示される低級アルキル基としては、メチル、エチル、 n -ブ
ロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、
ネオペンチル、ヘキシル等 $C_1 - 6$ アルキルが挙げられる。なかでも、 $C_3 - 6$
アルキル基が好ましく、 $C_4 - 5$ アルキル基がより好ましい。とりわけイソブチ
25 ル、ネオペンチル等の分枝状 $C_4 - 5$ アルキル基が好ましい。

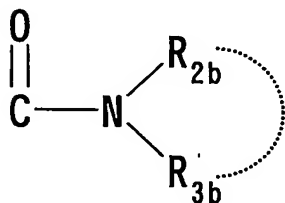
R_b で示される低級アルキルの置換基としては例えば炭素数 $C_2 - 20$ アルカ
ノイル又は $C_1 - 7$ アルキルで置換されていてもよい水酸基などが挙げられる。
このような置換基としては例えば水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、
tert-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイルオキシ、ジメチルアミノア

セチルオキシ及び2-アミノプロピオニルオキシ等が挙げられる。

このような置換基は置換可能な位置に1~3個置換していてもよい。

さらに、 R_b で示される置換されていてもよい低級アルキルとしては例えば、
2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル, 3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメ
チル-2-メチルプロピル, 3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル, 3-ア
セトキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル及び3-アセトキシ-
2-アセトキシメチル-2-メチルプロピル等が挙げられる。

X_b で示される置換されていてもよいカルバモイル基は式



で表される基のようなものが挙げられる。

R_{2b} 及び R_{3b} で示される「置換されていてもよい炭化水素」としては置換されていてもよい C_{1-7} の直鎖又は分枝状のアルキル基（例えばメチル, エチル, n-プロピル, イソプロピル, n-ブチル, イソブチル, 1,1-ジメチルエチル, n-ペンチル, 3-メチルブチル, 2-メチルブチル, 1-メチルブチル, 1-エチルプロピル, n-ヘキシル, 4-メチルペンチル, 3-メチルペンチル, 2-メチルペンチル, 2-エチルブチル, 1-エチルブチル, ネオペンチル, ヘキシル, ヘプチル）、置換されていてもよい C_{3-7} のシクロアルキル基（シクロプロピル, シクロブチル, シクロペンチル, シクロヘキシル, シクロヘキシルメチル等）、置換されていてもよい C_{2-6} の直鎖又は分枝状のアルケニル基（例えば、ビニル, アリル, イソプロペニル, 2-メチルアリル, 1-プロペニル, 2-メチル-1-プロペニル, 2-メチル-2-プロペニル, 1-ブテニル, 2-ブテニル, 3-ブテニル, 2-エチル-1-ブテニル, 2-メチル-2-ブテニル, 3-メチル-2-ブテニル, 1-ペンテニル, 2-ペンテニル, 3-ペンテニル, 4-ペンテニル, 4-メチル-3-ペンテニル, 1-ヘキセニル, 2-ヘキセニル, 3-ヘキセニル, 4-ヘキセニル, 5-ヘキセニル等）、置換され

ていてもよい $C_6 - 10$ アリール基（例えば、フェニル、ナフチル基）及び置換されていてもよい $C_7 - 14$ アリールアルキル基（例、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル）等が挙げられる。

- 5 該「置換されていてもよい $C_1 - 7$ の直鎖又は分枝状のアルキル基、置換されていてもよい $C_3 - 7$ シクロアルキル基、 $C_2 - 6$ の直鎖又は分枝状のアルケニル基」の置換基としては、 $C_1 - 6$ のアルキル基又は $C_6 - 10$ アリール- $C_1 - 4$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、フェニル、ベンジル等）でエステル化されていてもよいカルボキシ基、 $C_1 - 6$ アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等）又はアセチルオキシメチル、ピパロイルオキシメチル基のような $C_2 - 7$ アルカノイルオキシ- $C_1 - 6$ アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいリン酸基、スルホン酸基、 $C_1 - 6$ のアルキル基又は $C_6 - 10$ アリール- $C_1 - 4$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、ベンジル等）で置換されていてもよいスルホンアミド基、 $C_1 - 3$ のアルキル基（例、メチル、エチル、プロピル等）でアルキル化されていてもよい水酸基及びスルフヒドリル基、カルバモイル基、1ないし5個の置換基〔例えば、水酸基、塩素、フッ素、アミノスルホニル基、 $C_1 - 3$ のアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル等）で置換されていてもよいアミノ基〕で置換されていてもよいフェニル基、 $C_1 - 3$ のアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル等）でモノ-又はジ-置換されていてもよいアミノ基、環状アミノ基（例えば、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、4-メチルピペラジン、4-ベンジルピペラジン、4-フェニルピペラジン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、フタルイミド等の環状アミンから導かれる $C_1 - 3$ アルキル、ベンジル、フェニル等で置換されていてもよく、さらに酸素原子、硫黄原子を環構成原子として含んでもよい5～6員環状アミノ基）及び、N, O, Sから選ばれるヘテロ原子を1～4個含む芳香族5～6員複素環（例えば、ピリジン、イミダゾール、インドール、テトラゾール等）
- 10
- 15
- 20
- 25

が挙げられる。

さらに X_b で示される「置換されていてもよいカルバモイル基」のカルバモイル基を形成する置換されていてもよいアミノ基の置換基としての C_{6-10} アリール基及び C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル基の置換基としては、 C_{1-4} のアルキル基（メチル，エチル，プロピル，*tert*-ブチル基等）でエステル化されていてもよいカルボキシル基、 C_{1-6} アルキル（メチル，エチル，*n*-プロピル，イソプロピル，*n*-ブチル，イソブチル，*n*-ペンチル，イソペンチル，ネオペンチル，ヘキシル）又はピバロイルオキシメチル基、アセチルオキシメチル基のような C_{2-7} アルカノイルオキシ- C_{1-6} アルキル基でモノ又はジ置換されていてもよいリン酸基、スルホン酸基、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{6-10} アリールスルホニル又は C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-6} のアルキル基又は C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル基（例えば、メチル，エチル，プロピル，イソプロピル，ブチル，*tert*-ブチル，ベンジル等）で置換されていてもよいスルホンアミド基及び C_{1-4} のアルキル基でエステル化されていてもよいカルボキシル基，メチル，エチル，*n*-プロピル，イソプロピル，*n*-ブチル，イソブチル，*n*-ペンチル，イソペンチル，ネオペンチル，ヘキシル等の C_{1-6} のアルキル基又はピバロイルオキシメチル基などの C_{2-7} アルカノイルオキシ- C_{1-6} アルキル基でモノ又はジ置換されていてもよいリン酸基，スルホン酸基及び C_{1-6} アルキル， C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基で置換されていてもよい C_{1-3} のアルキル基（例えば、メチル，エチル，プロピル，イソプロピル），ハロゲン（フッ素，塩素）等が挙げられる。

該「炭化水素基」は置換可能な位置に置換基を1ないし5個有していてもよい。

R_{2b} 及び R_{3b} で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、オキソ基，チオキソ基等の置換基を1～2個（好ましくは1個）有していてもよく、かつ脱プロトン化しうる水素原子を有する複素環基が好ましい。かかる複素環基は、S、O、Nから選ばれるヘテロ原子を1～4個、好ましくは2～3個含む5

～6員複素環基が好ましい。具体的にはテトラゾリル, 4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリル, 4, 5-ジヒドロ-5-チオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリル, 2, 3-ジヒドロ-3-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリル, 2, 3-ジヒドロ-3-チオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリル, 3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジニル, 4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-イソオキサゾリル, 4, 5-ジヒドロ-5-チオキソ-イソオキサゾリル, 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾリル, 2, 3-ジヒドロ-3-オキソ-1, 2, 4-テトラゾリル及び2, 3-ジヒドロ-3-チオキソ-1, 2, 4-テトラゾリル等が挙げられる。とりわけテトラゾリル基が好ましい。

R_{2b} 及び R_{3b} で示される「アシル基」としては、カルボン酸から誘導されるカルボン酸アシル基（例えば、アセチル, プロピオニル, ブチリル, ベンゾイル等 $C_2 - 7$ カルボン酸アシル基）及び置換基を有していてもよい $C_6 - 10$ アリールスルホニル基, $C_1 - 4$ アルキルスルホニル基及び $C_6 - 10$ アリール- $C_1 - 4$ アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル, エチルスルホニル, フェニルスルホニル, ナフチルスルホニル, フェニルメチルスルホニル, フェニルエチルスルホニル, ナフチルメチルスルホニル, ナフチルエチルスルホニル等）が挙げられる。アリール, アルキル-及びアリールアルキルスルホニル基の置換基としては、 $C_1 - C_3$ のアルキル（例メチル, エチル, プロピル等）, $C_1 - 3$ のアルコキシ（例メトキシ, エトキシ, プロポキシ等）, ハロゲン（塩素, フッ素, 臭素）等が挙げられ、これらが1～4個好ましくは1～2個置換可能な位置に置換していてもよい。

上記、カルボン酸アシル基は、ハロゲン（塩素、フッ素、臭素）を1～2個置換基として有していてもよい。

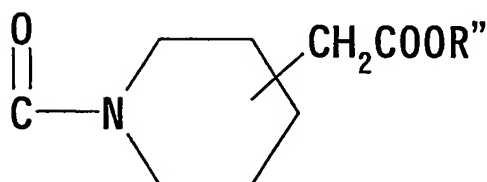
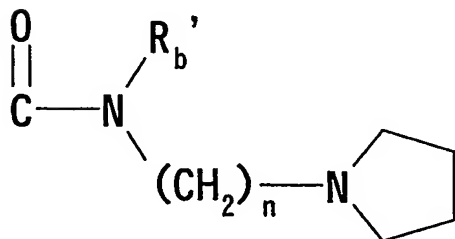
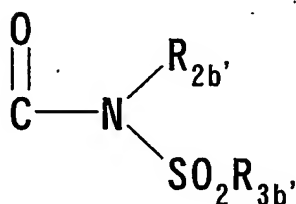
R_{2b} 及び R_{3b} は隣接のカルバモイルの窒素原子と一緒に形成する、 $C_1 - 3$ アルキル又は $C_2 - 7$ アルカノイルなどで置換されていてもよい環状アミノ基としては、例えば、ピペラジン, ピペリジン, ピロリジン, ピペラジーン-2-オン, ピペラジーン-2, 6-ジオン, モルホリン, チオモルホリンのような環

状アミンであって、さらに、窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1～3個環構成原子として含んでいてもよい5又は6員環状アミンから導かれる基が挙げられる。これらの環状アミノ基は、1～4個、好ましくは1～2個の置換基を有していてもよい。該置換基としては、 C_{1-3} アルキル又は C_{2-7} アルカノイルで置換されていてもよい水酸基、 C_{1-4} のアルキル基（メチル、エチル、プロピル、*tert*-ブチル基等）又は C_{7-10} アリールアルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、 C_{1-6} アルキル又は C_{2-7} アルカノイルオキシ- C_{1-6} アルキル基（アセチルオキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基）でモノ又はジ-置換されていてもよいリン酸基、スルホン酸基及び C_{1-6} のアルキル基又は C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、ベンジル等）で置換されていてもよいスルホンアミド基、 C_{1-6} アルキル又は C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、 C_{1-6} アルキル又は C_{2-7} アルカノイルオキシ- C_{1-6} アルキル基（アセチルオキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基など）でモノ又はジ-置換されていてもよいリン酸基、スルホン酸基、 C_{1-6} アルキル又は C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、 C_{1-3} アルキル又は C_{2-7} アルカノイルで置換されていてもよい水酸基、 C_{1-3} アルキルでアルキル化されていてもよいスルフヒドリル基、カルバモイル基、1ないし5個の置換基（例えば、水酸基、ハロゲン、アミノスルホニル、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいアミノ基など）で置換されていてもよいフェニル、 C_{1-3} アルキルでモノ又はジ-置換されていてもよいアミノ基又は「テトラゾリル」で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル及び C_{2-5} アルケニル、 C_{1-3} のアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル等）でモノ-又はジ-置換されていてもよいアミノ基、環状アミノ基（例えば、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、4-メチルピペラジン、4-ベンジルピペラジン、4-フェニルピペラジン等の、 C_1-C_3 アルキル、ベンジル、フェニルで置換されていてもよく、さらに窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれるヘテロ原子を含んでいてもよい5-又は6-員環状アミンから導かれる基）、

シアノ基, カルバモイル基, オキソ基, $C_1 - 3$ アルコキシ (例えば、メトキシ, エトキシ, エチレンジオキシ等), 上記したのと同様な脱プロトン化する水素原子を有するオキソ基又はチオオキソ基で置換されていてもよい複素環基 (例えば、テトラゾリル, 2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリル等),

5 Xで示される「置換されていてもよいカルバモイル基」のカルバモイルを形成する置換されていてもよいアミノ基の置換基として挙げた $C_6 - 10$ アリールスルホニル, $C_6 - 10$ アリール- $C_1 - 4$ アルキルスルホニル及び $C_1 - 4$ アルキルスルホニル (メチルスルホニル, エチルスルホニル, プロピルスルホニル, ブチルスルホニル, イソプロピルスルホニル, tert-ブチルスルホニル, フェニル, スルホニル, ベンジルスルホニル等), $C_1 - 3$ アルキルでアルキル化されていてもよいスルフヒドリル基又は1ないし5個の置換基 (例えば、水酸基、ハロゲン、アミノスルホニル及び $C_1 - 3$ アルキルで置換されていてもよいアミノ基など) で置換されていてもよいフェニルで置換されたカルバモイル基等が挙げられる。

15 X_b で表される置換されていてもよいカルバモイル基の例としては例えば、



等が挙げられる。

R_{2b} 、及び R_b としては水素原子及び C_{1-7} アルキル等が挙げられる。とりわけ水素原子が好ましい。

5 R_{2b} 、 R_{2b} 、及び R_b で表される C_{1-7} アルキルとしては前記の「炭化水素基」の C_{1-7} アルキルと同様のものが挙げられる。

R'' としては水素原子及び C_{1-4} アルキル等が挙げられる。とりわけ水素原子が好ましい。

R_{3b} 、及び R'' で表される C_{1-4} アルキルとしては例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル等が挙げられる。

10

X_b で示される脱プロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環基としてはプレンステッド酸の活性プロトンに有する含窒素（好ましくは1～4個の窒素原子を含む）5～6員複素環が好ましく、窒素原子、硫黄原子、酸素原子を1～4個好ましくは2～3個含んでいるのがよい。これらの置換基としては、オキソ基、チオキソ基等があげられ、これらの置換基を1～2個、特に1個有していてもよい。 X で示される「脱プロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、テトラゾリル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル等の X で示される「置換されていてもよいカルバモイル基」の置換基としての「置換されていてもよい複素環基」として例示したものなどが挙げられる。

15

20

R_{1b} で示される「低級アルキル基」としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_1-C_6 アルキル基が挙げられる。とりわけ C_1-C_3 のアルキル基が好ましい。 R_{1b} としてはとくにメチル基が薬理活性面から好ましい。

25

W で示される「ハロゲン原子」としては、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素原子が挙げられる。とりわけ塩素原子が好ましい。

式(Ib)で表される化合物の塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機塩、例えば酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、フマ

ル酸塩、マレイン酸塩、トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等の金属塩、例えばトリエチルアミン塩、グアニジン塩、アンモニウム塩、ヒドラジン塩、キニーネ塩、シンコニン塩等の塩基の塩等の薬理学的に許容されうる塩が挙げられる。

また、式 (Ib) で表される化合物の水和物および非水和物も本発明に包含されるものである。

式 (Ib) で表わされる化合物またはその塩は、3位と5位に不斉炭素が存在するが、7員環の面に対して、3位と5位の置換基が逆方向を向いている異性体であるトランス体が好ましく、特に3位の絶対配置がR配置で、5位の絶対配置がS配置のものが好ましい。

式 (Ib) で表される化合物またはその塩としては具体的には以下のものが好ましい。

N-メタンスルホニル-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセトアミド、

N-メタンスルホニル-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセトアミド、

N-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセトアミド、

N-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼ

ピン-3-イル] アセトアミド、

N-メタンスルホニル-[(3R, 5S)-1-{3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル}-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセトアミド、

N-メタンスルホニル-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセトアミド、

N-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸、

N-[(3R, 5S)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸、

N-[(3R, 5S)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸、

N-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸、

N-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸 エチルエステル、

N-[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メ

チルプロピル) - 7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル) - 2-オキソ
- 1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチ
ル] ピペリジン-4-酢酸 エチルエステル、

5 (3R,5S) - 7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル) - 1-(3-
ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-3-[1
H (又は3H) - テトラゾール-5-イル] メチル-4,1-ベンゾオキサゼピン
- 2-オン、

10 (3R,5S) - 7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル) - 1-(3-
ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-1,2,3,5-テト
ラヒドロ-3-[1H (又は3H) - テトラゾール-5-イル] メチル-4,1-
ベンゾオキサゼピン-2-オン、

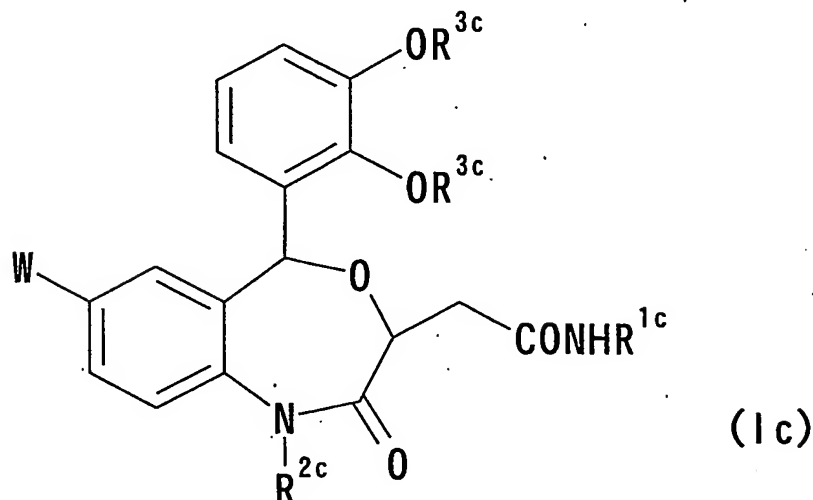
15 (3R,5S) - 1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル-7-クロロ
- 5-(2,3-ジメトキシフェニル) - 1,2,3,5-テトラヒドロ-3-[1
H (又は3H) - テトラゾール-5-イル] メチル-4,1-ベンゾオキサゼピン
- 2-オン、

(3R,5S) - 1-(3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロ
ピル) - 7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル) - 1,2,3,5-テト
ラヒドロ-3-[1H (又は3H) - テトラゾール-5-イル] メチル-4,1-
ベンゾオキサゼピン-2-オン

20 N-[2-(ピロリジン-1-イル) エチル] - [(3R,5S) - 7-クロロ-
5-(2,3-ジメトキシフェニル) - 1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,
3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセトアミド;
など

25 式 (Ib) で表される化合物またはその塩は、例えば、EPA 567026号、
WO 95/21834 (特願平6-15531号に基づくPCT出願)、EPA
645377 (特願平6-229159号に基づく出願)、EPA 645378
(特願平6-229160号に基づく出願)、WO 9710224号などの公報
の開示の方法、又はそれに準ずる方法にしたがって製造することができる。

式 (I) で表わされる化合物としては、前記式 (Ic)



で表される化合物が好ましい。

5 式 (Ic) で表わされる化合物としては、

R^{1c} が 3-カルボキシプロピル基、1-カルボキシエチル基、それぞれ置換基を有していてもよい C₃ - 6 直鎖アルキル-スルホニル基、(カルボキシ-C₅ - 7 シクロアルキル) - C₁ - 3 アルキル基、(カルボキシフリル) - アルキル基、カルボキシ-C₆ - 10 アリール基、(カルボキシ-C₂ - 3 アルキル) - C₆ - 10 アリール基または (カルボキシ-C₁ - 3 アルキル) - C₇ - 14 アラルキル基である化合物；

R^{1c} が置換基を有していてもよい (カルボキシ-C₁ - 4 アルキル) - C₆ - 10 アリール基である化合物；

15 R^{1c} が置換基を有していてもよい (カルボキシ-C₂ - 3 アルキル) - C₆ - 10 アリール基である化合物；

R^{1c} が置換基を有していてもよい (カルボキシ-C₂ - 3 アルキル) - フェニル基である化合物；

R^{1c} が置換基を有していてもよい (カルボキシフリル) - アルキル基である化合物；

20 R^{2c} がアルカノイルオキシ基および／または水酸基を有する C₃ - 6 アルキル基である化合物；

$R^{2\circ}$ が水酸基、アセトキシ、プロピオニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシおよびパルミトイルオキシから選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_3 - 6$ アルキル基である化合物；

5 $R^{2\circ}$ が2, 2-ジメチルプロピル、3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピルまたは3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピルである化合物；

$R^{3\circ}$ がメチル基である化合物；

Wが塩素原子である化合物；

3位がR-配位で5位がS-配位である化合物；などが好ましい。

10 前記式中、 $R^{1\circ}$ は置換基を有していてもよい1-カルボキシエチル基、置換基を有していてもよいカルボキシ- $C_3 - 6$ 直鎖アルキル基、置換基を有していてもよい $C_3 - 6$ 直鎖アルキル-スルホニル基、置換基を有していてもよい(カルボキシ- $C_5 - 7$ シクロアルキル)- $C_1 - 3$ アルキル基、または式- $X^{1\circ} - X^{2\circ} - Ar - X^{3\circ} - X^{4\circ} - COOH$ (式中、 $X^{1\circ}$ および $X^{4\circ}$ はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい $C_1 - 4$ アルキレン基を示し、 $X^{2\circ}$ および $X^{3\circ}$ はそれぞれ結合手、-O-または-S-を示し、Arは置換基を有していてもよい2価の芳香環基を示す。但し、 $X^{1\circ}$ が結合手のとき、 $X^{2\circ}$ は結合手を示し、 $X^{4\circ}$ が結合手のとき、 $X^{3\circ}$ は結合手を示す) で表される基を示す。

20 $R^{1\circ}$ で示される置換基を有していてもよいカルボキシ- $C_3 - 6$ 直鎖アルキル基における $C_3 - 6$ 直鎖アルキル基としては、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルが挙げられる。これらのうち、n-プロピル、n-ブチルが好ましく、n-プロピルがより好ましい。

25 $R^{1\circ}$ で示される置換基を有していてもよい $C_3 - 6$ 直鎖アルキル-スルホニル基における $C_3 - 6$ 直鎖アルキル基としては、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルが挙げられる。これらのうち、n-プロピル、n-ブチルが好ましく、n-プロピルがより好ましい。

$R^{1\circ}$ で示される置換基を有していてもよい(カルボキシ- $C_5 - 7$ シクロアルキル)- $C_1 - 3$ アルキル基における $C_5 - 7$ シクロアルキル基としては、シク

ロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルが挙げられる。これらのうち、シクロペンチル、シクロヘキシルが好ましく、シクロヘキシルがより好ましい。

$R^{1\circ}$ で示される置換基を有していてもよい（カルボキシ- C_6-7 シクロアルキル）- C_1-3 アルキル基における C_1-3 アルキル基としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピルが挙げられる。これらのうち、メチル、エチルが好ましく、メチルがより好ましい。

$R^{1\circ}$ としての式 $-X^{1\circ}-X^{2\circ}-Ar-X^{3\circ}-X^{4\circ}-COOH$ で表される基において、 $X^{1\circ}$ および $X^{4\circ}$ で示される「置換基を有していてもよい C_1-4 アルキレン基」における「 C_1-4 アルキレン基」としては、例えば、メチレン、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレンなどが挙げられ、 C_1-3 アルキレン基が好ましく、なかでも、直鎖状のものが好ましく用いられる。

Ar で示される「置換基を有していてもよい 2 価の芳香環基」における「2 価の芳香環基」としては、例えば、2 価の芳香族炭化水素基、2 価の芳香族複素環基などが挙げられる。

ここで、2 価の芳香族炭化水素基としては、例えば、 C_6-10 アリール基（例、フェニル、ナフチルなど）から 1 個の水素原子を除去して形成される基などが挙げられ、2 価の芳香族炭化水素基としては、フェニレンが好ましく用いられる。

2 価の芳香族複素環基としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種（好ましくは 1 ないし 2 種）を少なくとも 1 個（好ましくは 1 ないし 4 個、さらに好ましくは 1 ないし 2 個）含む芳香族複素環基から 1 個の水素原子を除去して形成される基などが挙げられる。

ここで、芳香族複素環基としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の 5 ないし 6 員の芳香族単環式複素環基（好ましくは、

フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、ピリジルなど)、および例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニル等の8~12員の芳香族縮合複素環基(好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環、より好ましくは前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環)等が挙げられる。

X^1 、および X^4 で示される「置換基を有していてもよい $C_1 - 4$ アルキレン基」における「 $C_1 - 4$ アルキレン基」;ならびにArで示される「置換基を有していてもよい2価の芳香環基」における「2価の芳香環基」がそれぞれ有していてもよい置換基としては、(i) $C_1 - 6$ のアルキル基又は $C_6 - 10$ アリール- $C_1 - 4$ アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル等)でエステル化されていてもよいカルボキシ基、(ii) $C_1 - 6$ アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等)又はアセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル基のような $C_2 - 7$ アルカノイルオキシ- $C_1 - 6$ アルキルでモノ又はジ-

置換されていてもよいリン酸基, (iii) スルホン酸基, (iv) C_{1-6} のアルキル基又は C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル基 (例えば、メチル, エチル, プロピル, イソプロピル, ブチル, tert-ブチル, ベンジル等) で置換されていてもよいスルホンアミド基, (v) C_{1-3} のアルキル基 (例、メチル, エチル, プロピル等) でアルキル化されていてもよい水酸基及びスルフヒド

5 リル基, (vi) カルバモイル基, (vii) 1ないし5個の置換基 [例えば、水酸基, 塩素, フッ素, アミノスルホニル基, C_{1-3} のアルキル基 (例えば、メチル, エチル, プロピル等) で置換されていてもよいアミノ基] で置換されていてもよく、OまたはSを介して結合していてもよいフェニル基, (viii)

10 C_{1-3} のアルキル基 (例えば、メチル, エチル, プロピル等) でモノー又はジ一置換されていてもよいアミノ基, (ix) C_{1-3} アルキル (例、メチル, エチル等)、ベンジル、フェニル等で1ないし3個置換されていてもよい環状アミノ基 (例えば、ピペリジン, ピロリジン, モルホリン, チオモルホリン, ピペラジン, 4-メチルピペラジン, 4-ベンジルピペラジン, 4-フェニルピペラジン,

15 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン, フタルイミド等の環状アミンから(水素原子を一個除いて)導かれる環状アミノ基などの窒素原子の外に酸素原子、硫黄原子を環構成原子として含んでいてもよい5~6員環状アミノ基), (x) N, O, Sから選ばれるヘテロ原子を1~4個含み、OまたはSを介して結合していても5-6員芳香族複素環基 (例えば、ピリジル, イミダゾリル, インドリル, テトラゾリル等), (xi) ハロゲン原子 (例、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素など), (xii) C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、カルボキシルおよびフェニルから選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基 (例えば、メチル, エチル, プロピル, イソプロピル, ブチル, tert-ブチル等)、 C_{1-4} アルコキシ基 (例えば、メトキシ, エトキシ, プロ

20 ポキシ, イソプロポキシ, ブトキシ, tert-ブトキシ等) または C_{1-4} アルキルチオ基 (例えば、メチルチオ, エチルチオ, プロピルチオ, イソプロピルチオ, ブチルチオ, tert-ブチルチオ等)、(xiii) C_{5-7} シクロアルキル基 (例、シクロペンチル, シクロヘキシル, シクロヘプチル等)、(xiv) C_{1-7} アルカノイルオキシ (例、ホルミルオキシ, アセトキシ, プロピオニルオ

25

キシ、ブチリルオキシ、*t*-ブトキシカルボニルオキシ、イソブチリルオキシ、
 バレリルオキシ、ピバロイルオキシ等)が挙げられる。このような置換基は、置
 換可能位置に1ないし6個、好ましくは1ないし3個存在し得る。また、2個の
 置換基が結合して、 $C_3 - 6$ アルキレン、 $C_3 - 6$ アルキレンオキシ、 $C_3 - 6$
 5 アルキレンジオキシなどを形成していてもよく、例えば、フェニル基上の隣接し
 た2個の置換基が結合して、 C_4 アルキレンを形成する場合は、テトラヒドロナ
 フタレン基を形成することとなる。

R^1 としての式 $-X^1 - X^2 - Ar - X^3 - X^4 - COOH$ で表
 される基の具体例としては、置換基を有していてもよい(カルボキシ-ヘテロア
 10 リール) $-C_1 - 4$ アルキル基[好ましくは、置換基を有していてもよい(カル
 ボキシ-フリル) $-C_1 - 4$ アルキル基]、置換基を有していてもよい(カルボ
 キシ- $C_6 - 10$ アリール) $-C_1 - 4$ アルキル基、置換基を有していてもよい
 カルボキシ-ヘテロアリール基、置換基を有していてもよいカルボキシ- $C_6 -$
 10 アリール基、置換基を有していてもよい(カルボキシ- $C_1 - 4$ アルキル)
 15 -ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい(カルボキシ- $C_1 - 4$ アルキ
 ル) $-C_6 - 10$ アリール基[好ましくは、(カルボキシ- $C_2 - 3$ アルキル)
 $-C_6 - 10$ アリール基]、置換基を有していてもよい(カルボキシ- $C_1 - 4$
 アルキル) $-$ ヘテロアリール- $C_1 - 4$ アルキル基、置換基を有していてもよい
 (カルボキシ- $C_1 - 4$ アルキル) $-C_7 - 14$ アラルキル基[好ましくは、置
 20 換基を有していてもよい(カルボキシ- $C_1 - 3$ アルキル) $-C_7 - 14$ アラル
 キル基]、置換基を有していてもよい(カルボキシ- $C_1 - 4$ アルコキシ) $-C_6 - 10$
 アリール基、置換基を有していてもよい(カルボキシ- $C_1 - 4$ アルコ
 キシ) $-C_6 - 10$ アリール- $C_1 - 4$ アルキル基、置換基を有していてもよい
 (カルボキシ- $C_1 - 4$ アルキル) $-C_6 - 10$ アリールオキシ- $C_1 - 4$ アル
 25 キル基、置換基を有していてもよい(カルボキシ- $C_6 - 10$ アリールオキシ)
 $-C_1 - 4$ アルキル基、置換基を有していてもよい(カルボキシ- $C_1 - 4$ アル
 キルチオ) $-$ ヘテロアリール基などが挙げられる。

ここで、ヘテロアリールとしては、前記した「芳香族複素環基」と同様な
 ものが挙げられ、該ヘテロアリールは、前記した「芳香族複素環基」が有してい

てもよい置換基と同様な置換基を有していてもよい。また、 C_{6-10} アリールとしては、フェニル、ナフチル、アズレニルが挙げられ、フェニルが好ましく用いられ、該 C_{6-10} アリールは、前記した「芳香族複素環基」が有していてもよい置換基と同様な置換基を有していてもよい。 R^1 で示される置換基を有していてもよい（カルボキシフリル）- C_{1-4} アルキル基におけるアルキル基としては、例えばメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、1,1-ジメチルエチル等の C_{1-4} の直鎖または分枝状のアルキル基等が挙げられる。これらのうち、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル等の C_{1-4} アルキル基が好ましく、メチル、エチル、 n -プロピルがより好ましい。該カルボキシフリル基としては、例えば3-カルボキシ-2-フリル、4-カルボキシ-2-フリル、2-カルボキシ-3-フリル、2-カルボキシ-5-フリル等が挙げられる。これらのうち、3-カルボキシ-2-フリル、4-カルボキシ-2-フリルが好ましく、3-カルボキシ-2-フリルがより好ましい。

R^{1c} で示される置換基を有していてもよい（カルボキシ- C_{2-3} アルキル）- C_{6-10} アリール基における C_{2-3} アルキルとしては、エチル、 n -プロピル、イソプロピルが挙げられ、エチル、 n -プロピルが好ましい。 C_{6-10} アリール基としては、フェニル、ナフチル、アズレニルが挙げられ、フェニルが好ましい。

R^{1c} で示される置換基を有していてもよい（カルボキシ- C_{1-3} アルキル）- C_{7-14} アラルキル基における、 C_{1-3} アルキル基としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピルが挙げられ、メチル、エチルが好ましく、エチルが特に好ましい。 C_{7-14} アラルキル基（ C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル基）としては、フェニルメチル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、（1-ナフチル）メチル、（2-ナフチル）メチル、1-（1-ナフチル）エチル、1-（2-ナフチル）エチル、3-（1-ナフチル）プロピル、3-（1-ナフチル）プロピル、4-（1-ナフチル）ブチル、4-（2-ナフチル）ブチルが挙げられ、フェニルメチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、（1-

ナフチル) メチル、(2-ナフチル) メチル、(1-ナフチル) エチル、(2-ナフチル) エチルが好ましく、フェニルメチル、2-フェニルエチルが特に好ましい。

R^{1c} で示される各基で置換基を有する場合の置換基としては、 A_r で示される「置換基を有していてもよい2価の芳香環基」における「2価の芳香環基」が有していてもよい置換基と同様なものが挙げられ、このような置換基は、置換可能位置に1ないし6個、好ましくは1ないし3個存在し得る。また、 R^{1c} で示される各基において、カルボキシル部分は無置換であることが好ましいが、カルボキシル以外の任意の部分、置換可能位置に置換可能な置換基を有していてもよい。

R^{1c} としては、3-カルボキシプロピル基、1-カルボキシエチル基、それぞれ置換基を有していてもよい $C_3 - 6$ 直鎖アルキル-スルホニル基、(カルボキシ- $C_5 - 7$ シクロアルキル) - $C_1 - 3$ アルキル基、(カルボキシフリル) - アルキル基、カルボキシ- $C_6 - 10$ アリール基、(カルボキシ- $C_1 - 4$ アルキル) - $C_6 - 10$ アリール基 [好ましくは、(カルボキシ- $C_2 - 3$ アルキル) - $C_6 - 10$ アリール基]、(カルボキシ- $C_1 - 3$ アルキル) - $C_7 - 14$ アラルキル基などが好ましく、置換基を有していてもよい(カルボキシ- $C_1 - 4$ アルキル) - $C_6 - 10$ アリール基が好ましく、置換基を有していてもよい(カルボキシ- $C_2 - 3$ アルキル) - $C_6 - 10$ アリール基がさらに好ましく、とりわけ、置換基を有していてもよい(カルボキシ- $C_2 - 3$ アルキル) - フェニル基が好ましい。

R^{2c} で示される、アルカノイルオキシ基または水酸基で置換されていてもよい $C_3 - 6$ アルキル基における $C_3 - 6$ アルキル基としては例えば、 n -プロピル、イソプロピル、1, 1-ジメチルエチル、 n -ブチル、イソブチル、 n -ペンチル、2, 2-ジメチルプロピル、イソペンチル、 n -ヘキシル、イソヘキシル等が挙げられる。これらのうち、イソプロピル、1, 1-ジメチルエチル、 n -ブチル、イソブチル、2, 2-ジメチルプロピル、イソヘキシルが好ましく、2, 2-ジメチルプロピルが特に好ましい。

$R^{2\circ}$ で示される、アルカノイルオキシ基または水酸基で置換されていてもよい $C_3 - 6$ アルキル基におけるアルカノイルオキシ基としては例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、*tert*-ブトキシカルボニルオキシ、イソブチリルオキシ、パレリルオキシ、ピパロイルオキシ、ラウリルオキシ、パルミトイルオキシ、ステアロイルオキシ等の $C_1 - 20$ アルカノイルオキシ基（好ましくは、 $C_1 - 7$ アルカノイルオキシ基など）などが挙げられる。これらのうち、アセトキシ、プロピオニルオキシ、*tert*-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイルオキシが好ましく、アセトキシが特に好ましい。アルカノイルオキシ基または水酸基は置換可能な位置に 1～3 個置換していてもよい。

$R^{2\circ}$ で示されるアルカノイルオキシ基または水酸基で置換されていてもよい $C_3 - 6$ アルキル基の好ましい例としては、2, 2-ジメチルプロピル, 3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル, 3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル, 3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル, 3-アセトキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル及び3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロピル等が挙げられる。これらのうち、2, 2-ジメチルプロピル, 3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル, 3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピルが特に好ましい。

また、 $R^{2\circ}$ としては、アルカノイルオキシ基および／または水酸基を有する $C_3 - 6$ アルキル基が好ましい。

$R^{3\circ}$ で示される低級アルキル基としては、メチル, エチル, *n*-プロピル, イソプロピル, *n*-ブチル, *tert*-ブチル, ペンチル, ヘキシル等の $C_1 - 6$ アルキル基が挙げられる。とりわけ $C_1 - 3$ のアルキル基が好ましい。 $R^{3\circ}$ としてはとくにメチル基が薬理活性面から好ましい。

Wで示されるハロゲン原子としては、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素原子が挙げられる。とりわけ塩素原子が好ましい。

式 (Ic) で表わされる化合物は遊離体であっても、薬理学的に許容される塩で

あっても本発明に含まれる。このような塩としては、式 (Ic) で表わされる化合物がカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等）や有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等）などとの塩を形成していてもよい。

本発明の式 (Ic) で表わされる化合物がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸（例、塩酸、硝酸、硫酸、燐酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩を形成してもよい。

式 (Ic) で表わされる化合物またはその塩は、3位と5位に不斉炭素が存在するが、立体異性体の混合物であってもよく、また公知手段で異性体を分離することもできる。7員環の面に対して3位と5位の置換基が逆方向を向いている異性体であるトランス体が好ましく、特に3位の絶対配置がR配置で、5位の絶対配置がS配置のものが好ましい。またラセミ体または光学活性体であってもよい。光学活性体は公知の光学分割手段によりラセミ体より分離することができる。

本発明の式 (Ic) で表わされる化合物またはその塩としては具体的には以下のものなどが好ましい。

N-プロパンスルホニル-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセトアミド、もしくはその塩

(2R)-2-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフ

エニル) - 1 - (2, 2-ジメチルプロピル) - 2-オキソ-1, 2, 3, 5-
テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] アミノプロ
ピオン酸、もしくはその塩

3- [3- [[(3 R, 5 S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2,
2-ジメチルプロピル) - 2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾ
オキサゼピン-3-イル] アセチル] アミノフェニル] プロピオン酸、もしくはそ
の塩

4- [[(3 R, 5 S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(2, 2-
ジメチルプロピル) - 2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサ
ゼピン-3-イル] アセチル] アミノブタン酸、もしくはその塩

トランス-4- [[(3 R, 5 S) - 1 - (3-アセトキシ-2, 2-ジメチル
プロピル) - 7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル) - 2-オキソ-1,
2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル]
-アミノメチル-1-シクロヘキサンカルボン酸、もしくはその塩

トランス-4- [[(3 R, 5 S) - 7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフ
エニル) - 1 - (3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) - 2-オキソ-1,
2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル]
-アミノメチル-1-シクロヘキサンカルボン酸、もしくはその塩

3- [3- [[[(3 R, 5 S) - 1 - (3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプ
ロピル) - 7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル) - 2-オキソ-1,
2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル]
アミノ] - 4-フルオロフェニル] プロピオン酸、もしくはその塩

3- [3- [[[(3 R, 5 S) - 7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェ
ニル) - 1 - (3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) - 2-オキソ-1,
2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル]
アミノ] - 4-メチルフェニル] プロピオン酸、もしくはその塩

3- [3- [[[(3 R, 5 S) - 1 - (3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプ
ロピル) - 7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル) - 2-オキソ-1,
2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル]

アミノ〕-4-メチルフェニル〕プロピオン酸、もしくはその塩

3-[3-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]

5 アミノメチル〕フェニル〕プロピオン酸、もしくはその塩

3-[3-[[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノメチル〕フェニル〕プロピオン酸、もしくはその塩

10 3-[3-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノ〕-4-メトキシフェニル〕プロピオン酸、もしくはその塩

15 2-[2-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノ〕エチル〕フラン-3-カルボン酸、もしくはその塩

20 3-[3-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼン-3-イル]アセチル]アミノ〕-4-フルオロフェニル〕プロピオン酸、もしくはその塩

25 3-[3-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノフェニル〕プロピオン酸、もしくはその塩

4-[3-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノ〕-4-メトキシフェニル〕ブタン酸、もしくはその塩

5-[3-[[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] アミノ]-4-メトキシフェニル] ペンタン酸、もしくはその塩

5-[3-[[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] アミノ]-4-フルオロフェニル] ペンタン酸、もしくはその塩などが挙げられる。

上記式 (Ic) で表わされる化合物またはその塩は、例えば、EPA 56702 6号、WO 95/21834 (特願平6-15531号に基づく国際出願)、EPA 645377 (特願平6-229159号に基づく出願)、EPA 645378 (特願平6-229160号に基づく出願) などの公報、WO 01/98282 (特願2000-190253号に基づく国際出願) などに開示の方法、又はそれに準ずる方法にしたがって製造することができる。

本発明の式 (I) で表される化合物の原料化合物も、上記と同様の塩が用いられるが、反応に支障のない限り特に限定されない。

本発明における「骨格筋保護」とは、種々の要因、例えば、虚血、労作、過度な運動、外傷（挫傷、骨格筋出血、感電）、熱傷、悪性高体温症、悪性症候群、代謝性ミオパチー、炎症性ミオパチー、筋ジストロフィー、感染、中毒、代謝異常、高体温などが原因となって骨格筋が壊死または融解する症状に対して治療あるいは予防効果を示すことをいい、より具体的には、これらに起因する細胞障害から骨格筋を保護する作用（これらに起因する細胞障害の抑制に基づく骨格筋保護作用）をいう。また、他の薬剤（例えば、HMG-CoA還元酵素阻害薬、シクロスポリン、フィブラート系薬剤など）が有する細胞毒性による筋痛、さらに重症の場合の横紋筋融解症に対する治療あるいは予防効果も含まれる。

特に、本発明の剤は、HMG-CoA還元酵素阻害薬により発症する筋痛、さらには重症の横紋筋融解症に対して優れた治療あるいは予防効果を示し、HMG-CoA還元酵素

阻害薬により引き起こされる筋細胞内のゲラニルゲラニル化代謝物（例えば、ゲラニルゲラニルピロリン酸、ゲラニルゲラニオール、ゲラニルゲラニル化蛋白など）の減少を抑制する。ここで、HMG-CoA還元酵素阻害薬としては、アトルバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、イタバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、ピタバスタチンなどが挙げられる。

本発明の剤は、優れた骨格筋保護作用を有し、かつ低毒性で安全である（例えば、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、心毒性、薬物相互作用、癌原性などの点から、医薬としてより優れている）。よって、本発明の剤は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル、ヒト等）において、例えば、横紋筋融解症の予防治療薬、横紋筋融解に伴うミオグロビン尿症の予防治療薬、筋痛の予防治療薬等として安全に用いることができる。

本発明の剤において、活性成分であるスクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグ（以下、SSI化合物またはそのプロドラッグと称することもある）は、原末のままでもよいが、通常製剤用担体、例えば賦形剤（例えば、炭酸カルシウム、カオリン、炭酸水素ナトリウム、乳糖、澱粉類、結晶セルロース、タルク、グラニュー糖、多孔性物質等）、結合剤（例えば、デキストリン、ゴム類、アルコール化澱粉、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン等）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポピドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化澱粉等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、澱粉、安息香酸ナトリウム等）、着色剤（例えば、タール色素、カラメル、三二酸化鉄、酸化チタン、リボフラビン類等）、矯味剤（例えば、甘味類、香料等）、安定剤（例えば、亜硫酸ナトリウム等）及び保存剤（例えば、パラベン類、ソルビン酸等）等の中から適宜、適量用いて、常法に従って調製された形で投与される。前記製剤を含む本発明の剤は、SSI化合物またはそのプロドラッグを疾病を治療及び予防するのに有効な量を適宜含有する。SSI化合物また

はそのプロドラッグの本発明製剤中の含有量は、通常製剤全体の0.1ないし100重量%である。また本発明で用いられる製剤は、活性成分としてSSI化合物またはそのプロドラッグ以外の他の医薬成分を含有していてもよく、これらの成分は本発明の目的が達成される限り特に限定されず、適宜適当な配合割合で使用が可能である。剤形の実例としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、徐放性注射剤、吸入剤、軟膏剤等が用いられる。これらの製剤は常法（例えば日本薬局方記載の方法等）に従って調製される。

具体的には、錠剤の製造法は、SSI化合物またはそのプロドラッグをそのまま、賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、適当な方法で顆粒とした後、滑沢剤等を加え、圧縮成型するか又は、SSI化合物またはそのプロドラッグをそのまま、又は賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、直接圧縮成型して製するか、又はあらかじめ製した顆粒にそのまま、もしくは適当な添加剤を加えて均等に混和した後、圧縮成型しても製造することもできる。また、本剤は、必要に応じて着色剤、矯味剤等を加えることができる。さらに、本剤は、適当なコーティング剤で剤皮を施すこともできる。注射剤の製造法は、SSI化合物またはそのプロドラッグの一定量を、水性溶剤の場合は注射用水、生理食塩水、リンゲル液等、非水性溶剤の場合は通常植物油等に溶解、懸濁もしくは乳化して一定量とするか、又はSSI化合物またはそのプロドラッグの一定量を取り注射用の容器に密封して製することができる。

経口用製剤担体としては、例えばデンプン、マンニトール、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等の製剤分野において常用されている物質が用いられる。注射用担体としては、例えば蒸留水、生理食塩水、グルコース溶液、輸液剤等が用いられる。その他、製剤一般に用いられる添加剤を適宜添加剤することもできる。

また、本発明の製剤は、徐放性製剤として用いることもできる。該徐放性製剤は、例えば水中乾燥法（o/w法、w/o/w法等）、相分離法、噴霧乾燥法あ

るいはこれらに準ずる方法によって製造されたマイクロカプセル（例えばマイクロスフェア・マイクロカプセル、マイクロパーティクル等）をそのまま、あるいはこのマイクロカプセル又は球状、針状、ペレット状、フィルム状、クリーム状の医薬組成物を原料物質として種々の剤型に製剤化し、投与することができる。

5 該剤型としては、例えば非経口剤（例えば、筋肉内、皮下、臓器等への注射又は埋め込み剤；鼻腔、直腸、子宮等への経粘膜剤等）、経口剤（例えば、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、懸濁剤等）等が挙げられる。

該徐放性製剤が注射剤である場合は、マイクロカプセルを分散剤（例えば、T
ween 80, HCO-60等の界面活性剤；カルボキシメチルセルロース、ア
10 ルギン酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム等の多糖類；硫酸プロタミン、ポ
リエチレングリコール等）、保存剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベ
ン等）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブ
ドウ糖等）、局所麻酔剤（例えば、塩酸キシロカイン、クロロブタノール等）等
とともに水性懸濁剤とするか、植物油（例えば、ゴマ油、コーン油等）あるいは
15 これにリン脂質（例えば、レシチン等）を混合したもの、又は中鎖脂肪酸トリグ
リセリド（例えば、ミグリオール812等）とともに分散して油性懸濁剤として
徐放性注射剤とする。

該徐放性製剤がマイクロカプセルである場合、その平均粒子径は、約0.1ない
し約300 μ mであり、好ましくは、約1ないし約150 μ m、さらに好ましく
20 は約2ないし約100 μ mである。

マイクロカプセルを無菌製剤にするには、製造全工程を無菌にする方法、ガン
マ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されな
い。

25 本発明の剤の投与量は、投与経路、症状、患者の年齢あるいは体重等によっても異なるが、例えば、骨格筋保護剤として成人患者に経口的に投与する場合、SSI化合物として1日当たり1~400mg/日、好ましくは6~120mg/日を1~数回に分けて投与するのが望ましい。投与経路は経口、非経口のいずれでもよい。

また、本発明の剤の例としての徐放性製剤の投与量は、投与経路、症状、患者の年齢あるいは体重等の他に、放出の持続時間等によっても種々異なるが、活性成分の有効濃度が体内で保持される量であれば特に制限されず、その投与回数は、1日ないし3日あるいは1週間ないし3ヶ月に1回等状況によって適宜選ぶことができる。

本発明の骨格筋保護剤をHMG-COA還元酵素阻害薬が有する細胞毒性から骨格筋を保護するために用いる場合、本発明に用いられるSSI化合物とHMG-COA還元酵素阻害薬の投与形態は特に限定されず、投与時に、SSI化合物とHMG-COA還元酵素阻害薬とが組み合わせられていてもよい。このような投与形態としては、例えば、(1) SSI化合物とHMG-COA還元酵素阻害薬とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) SSI化合物とHMG-COA還元酵素阻害薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) SSI化合物とHMG-COA還元酵素阻害薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) SSI化合物とHMG-COA還元酵素阻害薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) SSI化合物とHMG-COA還元酵素阻害薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、SSI化合物→HMG-COA還元酵素阻害薬の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。HMG-COA還元酵素阻害薬の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、SSI化合物とHMG-COA還元酵素阻害薬の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、HMG-COA還元酵素阻害薬1重量部に対し、SSI化合物を0.01ないし100重量部用いればよい。

本発明の剤は、優れた骨格筋保護作用を有し、例えば、HMG-CoA還元酵素阻害剤などの他の薬剤により発症する筋痛や横紋筋融解症に対して優れた予防・治療効

果を示す。

以下に、本発明の剤の薬理効果を示す実験結果について記載する。

被検化合物 1 :

5 N-〔〔(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル〕アセチル〕ピペリジン-4-酢酸

10 被検化合物 1 は、特開 2002-080468 号公報に実施例 36 として記載された化合物であり、該公報に記載の方法などによって合成することができる。

被検化合物 2 :

3-〔3-〔〔(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル〕アセチル〕アミノ〕フェニル〕プロピオン酸

15 被検化合物 2 は、特開平 9-136880 号公報に実施例 36 として記載された化合物であり、該公報に記載の方法などによって合成することができる。また、被検化合物 2 がスクアレン合成酵素阻害作用を有することが該公報の実験例 1 に示されている。

被検化合物 3 :

20 N-〔〔(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル〕アセチル〕ピペリジン-4-酢酸

25 被検化合物 3 は、特開平 9-136880 号公報に化合物番号 13-1 として記載された化合物であり、該公報に記載の方法などによって合成することができる。また、被検化合物 3 がスクアレン合成酵素阻害作用を有することが該公報の実験例 1 に示されている。

試験例 1

ヒラメ筋中ゲラニルゲラニオール (GGOH) 増加作用

方法：

6週齢雄SDラット(1群4匹)にピークル或いは被検化合物1または2を40、200 mg/kgとなるように10mL/kgの容量で14日間一日一回、胃内ゾンデにて強制経口投与した。14回投与の翌朝エーテル麻酔下屠殺した。直ちにヒラメ筋を採取しドライアイス上凍結した後-80℃にて保存した。後日、筋肉ホモジネートにホスファターゼを加え脱リン酸化後、筋肉中ゲラニルゲラニオール (ゲラニルゲラニルピロリン酸とゲラニルゲラニオールの総和)濃度をLC/MS/MSを用いて定量した(表1)。

結果：

表1

処置	投与量 (mg/kg)	ヒラメ筋中GGOH量 (μ g/g ヒラメ筋)
ピークル	0	0.190 \pm 0.007
被検化合物1	40	0.224 \pm 0.017
被検化合物1	200	0.255 \pm 0.027*
被検化合物2	40	0.225 \pm 0.019
被検化合物2	200	0.255 \pm 0.006*

Data represent Mean \pm SE (N=4).

*P<0.025 vs. コントロール (one-tailed Williams' test)

表1の結果から、SSI化合物は骨格筋中のゲラニルゲラニオール濃度を増加させることが分かる。

試験例2

HMG-CoA還元酵素阻害薬の細胞毒性に対するゲラニルゲラニルピロリン酸 (GGPP)添加の影響

方法：

継代数6代目のヒト正常骨格筋細胞(Bio Whittaker社)をSkGM培地(Bio Whittaker

社) 中で96穴プレート上培養し、コンフルエントの状態を表1に示したグループ1-6群に群分け後、処置1および処置2における薬物を同時添加し3日後にATP Lite-Mキット (Packard社) を用いて細胞内ATP含量を測定し、生細胞数を測定した(表2)。

結果:

表2

	処置1	処置2	生細胞数 (% of グループ1)
グループ1	ピークル	ピークル	100±1.3
グループ2	ピークル	GGPP (10 μM)	93.5±0.8
グループ3	シムバスタチン(10 μM)	ピークル	46.2±1.5#
グループ4	シムバスタチン(10 μM)	GGPP (10 μM)	72.3±1.6*
グループ5	アトルバスタチン(10 μM)	ピークル	52.0±0.9#
グループ6	アトルバスタチン(10 μM)	GGPP (10 μM)	67.8±1.3\$

各データは平均±標準誤差(N=3)を示す。

#P<0.025 vs グループ1 (one-tailed Williams' test)

*P<0.01 vs グループ3 (Student's t test)

\$P<0.01 vs グループ5 (Student's t test)

表2の結果から、SSI化合物により増加するゲラニルゲラニオールが生体内での活性体であるゲラニルゲラニルピロリン酸は優れた骨格筋細胞毒性軽減作用を有することが分かる。

試験例3

HMG-CoA還元酵素阻害薬の細胞毒性に対する被検化合物3添加の影響(1)

方法:

継代数6代目のヒト正常骨格筋細胞 (Bio Whittaker社) をSkGM培地 (Bio Whittaker社) 中で96穴プレート上培養し、コンフルエントの状態を表3に示したグループ1-4群に群分け後、処置1および処置2における薬物を同時添加し3

日後にATP Lite-Mキット (Packard社) を用いて細胞内ATP含量を測定し、生細胞数を測定した (表3)。

結果:

表3

	処置1	処置2	生細胞数 (% of グループ1)
グループ1	ピークル	ピークル	100±3.6
グループ2	被検化合物3 (10 μ M)	ピークル	96±1.2
グループ3	ピークル	アトルバスタチン(100 μ M)	34±0.6#
グループ4	被検化合物3 (10 μ M)	アトルバスタチン(100 μ M)	42±0.5*

各データは平均±標準誤差 (N=3) を示す。

#P<0.025 vs グループ1 (one-tailed Williams' test)

*P<0.05 vs グループ3 (Student's t test)

試験例4

HMG-C_oA還元酵素阻害薬の細胞毒性に対する被検化合物3添加の影響(2)

方法:

継代数6代目のヒト正常骨格筋細胞 (Bio Whittaker社) をSkGM培地 (Bio Whittaker社) 中で96穴プレート上培養し、コンフルエントの状態を表4に示したグループ1-6群に群分け後、処置1における薬物を添加し1日後に培地を完全に除き、処置2における薬物を添加し、3日後にATP Lite-Mキット (Packard社) を用いて細胞内ATP含量を測定し、生細胞数を測定した (表4)。

結果:

表4

	処置1	処置2	生細胞数 (% of グループ1)
グループ1	ピークル	ピークル	100±0.5
グループ2	被検化合物3 (10 μ M)	ピークル	98±2.3

グループ3	ビークル	アトルバスタチン(10 μ M)	57 \pm 1.1 $\#$
グループ4	被検化合物3(10 μ M)	アトルバスタチン(10 μ M)	76 \pm 1.8**
グループ5	ビークル	アトルバスタチン(100 μ M)	35 \pm 1.9 $\#$
グループ6	被検化合物3(10 μ M)	アトルバスタチン(100 μ M)	45 \pm 0.2*

各データは平均 \pm 標準誤差(N=3)を示す。

$\#P<0.025$ vs グループ1 (one-tailed Williams' test)

** $P<0.01$ vs グループ3 (Student's t test)

* $P<0.05$ vs グループ5 (Student's t test)

5

表3および4の結果から、SSI化合物は優れた骨格筋細胞毒性軽減作用を有することが分かる。

製剤例

10 本発明の骨格筋保護剤は、例えば、次の様な処方によって製造することができる。

なお、以下の処方において活性成分以外の成分(添加物)は、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格または医薬品添加物規格における収載品などを用いることができる。

15 1. カプセル剤

(1) N-[[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸

20 10mg

(2) ラクトース 90mg

(3) 微結晶セルロース 70mg

(4) ステアリン酸マグネシウム 10mg

1カプセル 180mg

25 (1), (2) と (3) および (4) の1/2を混和した後、顆粒化する。これ

に残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

2. 錠剤

(1) N-[[(3R, 5S) - 7-クロロ-5 - (2, 3-ジメトキシフェニル) - 1 - (3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) - 2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸

10 mg

(2) ラクトース

35 mg

(3) コーンスターチ

150 mg

(4) 微結晶セルロース

30 mg

(5) ステアリン酸マグネシウム

5 mg

1錠

230 mg

(1), (2), (3), (4) の2/3および(5) の1/2を混和後、顆粒化する。残りの(4) および(5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成形する。

3. 注射剤

(1) N-[[(3R, 5S) - 7-クロロ-5 - (2, 3-ジメトキシフェニル) - 1 - (3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) - 2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸

10 mg

(2) イノシット

100 mg

(3) ベンジルアルコール

20 mg

1アンプル

130 mg

(1), (2), (3) を全量2ml になるように、注射用蒸留水に溶かし、アンプルに封入する。全工程は無菌状態で行う。

産業上の利用の可能性

本発明の剤は、優れた骨格筋保護作用を有し、例えば、HMG-CoA還元酵素阻害剤などの他の薬剤により発症する筋痛や横紋筋融解症に対して優れた予防・治療効

果を示す。

請求の範囲

1. スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロ
 ドラッグを含有してなる骨格筋保護剤。

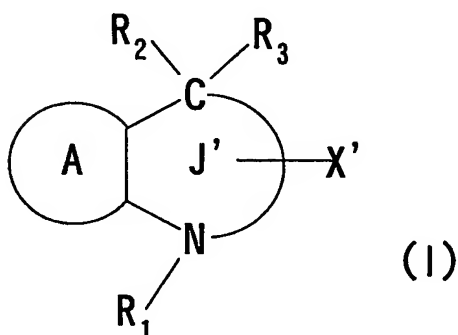
5 2. 細胞障害から骨格筋を保護する骨格筋保護剤である請求項 1 記載の剤。

3. 他の薬剤が有する細胞毒性から骨格筋を保護する骨格筋保護剤である請求項
 1 記載の剤。

4. 他の薬剤がHMG-C o A還元酵素阻害薬である請求項 3 記載の剤。

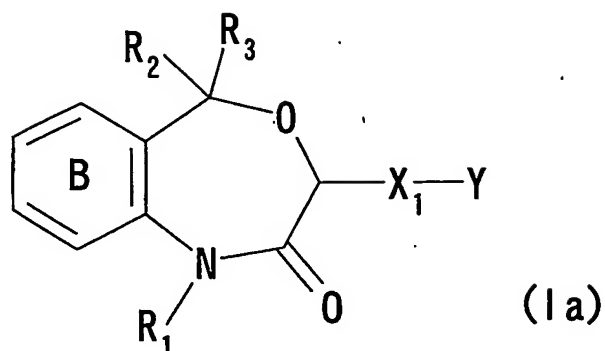
5. 筋痛または横紋筋融解症の予防治療剤である請求項 1 記載の剤。

10 6. スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、式



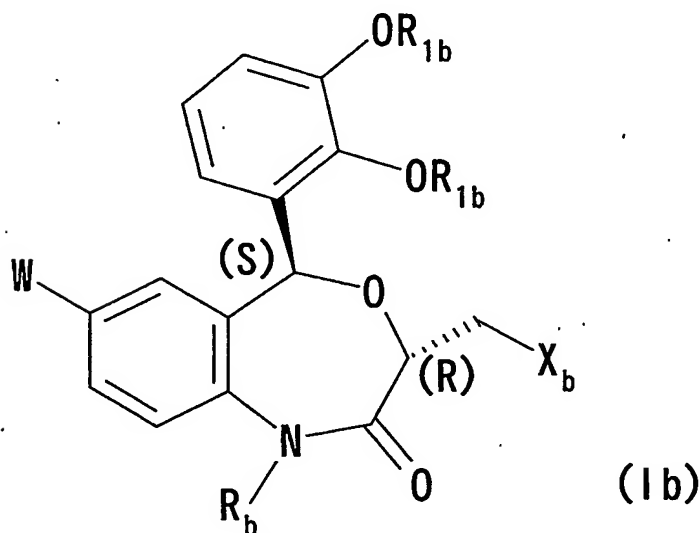
〔式中、 R_1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 R_2 および
 R_3 は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基あるいは
 置換されていてもよい複素環基を、 X' はエステル化されていてもよいカルボキシ
 15 ル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置
 換されていてもよいアミノ基あるいは脱プロトン化する水素原子を有する置換
 されていてもよい複素環残基から構成される基を、環Aは置換されていてもよい
 ベンゼン環または置換されていてもよい複素環を、環J'は環構成原子として3個
 以下のヘテロ原子を含有する7または8員の複素環を、環J'は R_1 、 R_2 、 R_3
 20 及び X' 以外にさらに置換基を有していてもよい〕で表される化合物である請求項
 1 記載の剤。

7. スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、式



〔式中、 R_1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 R_2 および R_3 は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基あるいは置換されていてもよい複素環基を、 X_1 は結合手または2価の原子鎖を、 Y はエステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基または脱プロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環残基を、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を示す〕で表される化合物である請求項1記載の剤。

8. スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、式



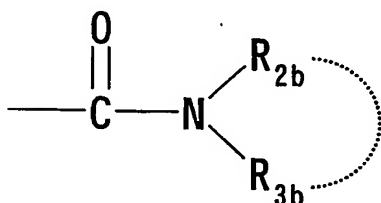
〔式中、 R_b は置換されていてもよい水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基を、 X_b は置換されていてもよいカルバモイル基又は脱プロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環基を、 R_{1b} は低級アルキル基を、 W はハロゲン原子を示す。〕で表される化合物である請求項1記載の剤。

9. R_b が水酸基, アセチルオキシ, プロピオニルオキシ, t -ブトキシカルボニルオキシ, パルミトイルオキシ, ジメチルアミノアセチルオキシ及び2-アミノプロピオニルオキシから選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルである請求項8記載の剤。

5 10. R_{1b} がメチルである請求項8記載の剤。

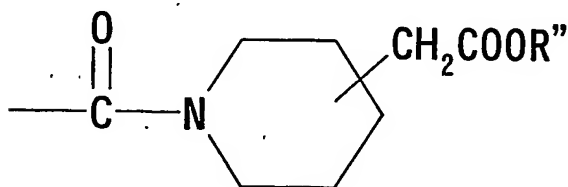
11. W が塩素原子である請求項8記載の剤。

12. X_b が式



10 [式中、 R_{2b} 及び R_{3b} はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基又はアシル基であるか、あるいは R_{2b} 及び R_{3b} は隣接する窒素原子と一緒に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個環構成原子として含んでいてもよい置換されていてもよい5または6員含窒素複素環を形成していてもよい] で表される基である請求項8記載の剤。

15 13. X_b が式



[式中、 R'' は水素原子又は C_{1-4} アルキルを示す] で表される基である請求項8記載の剤。

20 14. スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、 N -[[(3 R , 5 S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸または N -[[(3 R , 5 S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒド

ロキシ-2; 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸である請求項1記載の剤。

15. 筋細胞内ゲラニルゲラニル化代謝物の減少抑制作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる骨格筋保護剤。

16. 哺乳動物に有効量のスクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを投与することを特徴とする骨格筋保護方法。

17. 哺乳動物に有効量の筋細胞内ゲラニルゲラニル化代謝物の減少抑制作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを投与することを特徴とする骨格筋保護方法。

18. 骨格筋保護剤の製造のためのスクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの使用。

19. 骨格筋保護剤の製造のための筋細胞内ゲラニルゲラニル化代謝物の減少抑制作用を有する化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000234

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/553, A61P19/00, 21/00, 43/00//C07D413/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/553, A61P19/00, 21/00, 43/00//C07D413/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2004	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	FLINT, O.P. et al., Inhibition of cholesterol synthesis by squalene synthase inhibitors does not induce myotoxicity in vitro, Toxicology and Applied Pharmacology, 1997, Vol.145, No.1, pages 91 to 98; particularly, abstract	1-5, 15, 18, 19 6-14
Y	WO 97/10224 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 20 March, 1997 (20.03.97), Claim 22; examples 13-1, 36 & AU 9669442 A & CN 1196052 A & EP 862562 A1 & ES 2158344 T3 & JP 09-136880 A & US 6110909 A	6-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 April, 2004 (12.04.04)Date of mailing of the international search report
27 April, 2004 (27.04.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000234

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/98282 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 27 December, 2001 (27.12.01), Claim 19; example 36 & AU 200174588 A & BR 200111835 A & CZ 200204151 A3 & EP 1292585 A1 & JP 2002-080465 A & JP 2003-064063 A & KR 2003-011362 A & NO 200206164 A & US 2003/078251 A1	6-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000234

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16 to 17

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 16, 17 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, 31/553, A61P19/00, 21/00, 43/00
 // C07D413/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, 31/553, A61P19/00, 21/00, 43/00
 // C07D413/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2004年
 日本国実用新案登録公報 1996-2004年
 日本国登録実用新案公報 1994-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	FLINT, O. P. et al, Inhibition of cholesterol synthesis by squalene synthase inhibitors does not induce myotoxicity in vitro, Toxicology and Applied Pharmacology, 1997, Vol.145, No. 1, p.91-98, 特にAbstract参照	1-5, 15, 18, 19 6-14
Y	WO 97/10224 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD) 1997.03.20, Claim22, Example13-1, 36等参照 & AU 9669442 A & CN 1196052 A & EP 862562 A1 & ES 2158344 T3 & JP 09-136880 A & US 6110909 A	6-14

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12.04.2004

国際調査報告の発送日

27.4.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安川 聡

4C

3039

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 01/98282 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD) 2001.12.27, Claim19, Example36等参照 & AU 200174588 A & BR 200111835 A & CZ 200204151 A3 & EP 1292585 A1 & JP 2002-080465 A & JP 2003-064063 A & KR 2003-011362 A & NO 200206164 A & US 2003/078251 A1	6-12

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 16, 17 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲16, 17は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。